

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Januar 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/008154 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 48/00 (2006.01) A61K 39/12 (2006.01)
C12N 15/33 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/007930

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. Juli 2005 (20.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 035 227.5 21. Juli 2004 (21.07.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): CUREVAC GMBH [DE/DE]; Paul-Ehrlich-Str. 15,
72076 Tübingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOERR, Ingmar
[DE/DE]; Gerstenmühlstr. 5, 72070 Tübingen (DE). PAS-
COLO, Steve [FR/DE]; Bursagasse 12, 72072 Tübingen
(DE).

(74) Anwälte: GRAF VON STOSCH, Andreas usw.; Bosch
Graf von Stosch Jehle Patentanwalts-gesellschaft MbH,
Flügelstrasse 13, 80639 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: mRNA MIXTURE FOR VACCINATING AGAINST TUMORAL DISEASES

(54) Bezeichnung: mRNA-GEMISCH ZUR VAKZINIERUNG GEGEN TUMORERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a vaccination mRNA-containing mixture, wherein at least one type of mRNA contains at least one tumor antigen-coding region and at least one other mRNA contains at least one type of immunogenic protein (polypeptide)-coding region. A pharmaceutical mRNA mixture-containing composition and the use thereof for treating tumoral diseases are also disclosed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Gemisch, welches mRNA zur Vakzinierung enthält, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immunogenes Protein (Polypeptid) kodierenden Bereich enthält. Weiterhin betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche das mRNA-Gemisch enthält, sowie die Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

WO 2006/008154 A1

5

mRNA-Gemisch zur Vakzinierung gegen Tumorerkrankungen

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Gemisch, welches mRNA zur Vakzinierung enthält, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immuno-

15 genes Protein kodierenden Bereich enthält. Weiterhin betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein erfindungsgemäßes mRNA-Gemisch enthält, sowie die Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

20 In der Therapie und Prävention zahlreicher Erkrankungen spielen molekularmedizinische Verfahren, wie die Gentherapie und die genetische Vakzinierung, eine große Rolle. Basis dieser Verfahren ist die Einbringung von Nukleinsäuren in Zellen bzw. Gewebe des Patienten, gefolgt von der Verarbeitung der durch die eingebrachten Nukleinsäuren kodierten Informationen, d.h. der Expression der erwünschten Polypeptide bzw. Proteine. Als einzubringende

25 Nukleinsäuren kommt hierbei sowohl DNA als auch RNA in Betracht.

Die bisher üblichen Verfahren der Gentherapie und der genetischen Vakzinierung basieren auf der Verwendung von DNA, um die benötigte genetische Information in die Zelle einzuschleusen. In diesem Zusammenhang sind verschiedene Verfahren zur Einbringung von

30 DNA in Zellen, wie bspw. Calciumphosphat-Transfektion, Polyphenyl-Transfektion, Protoplasten-Fusion, Elektroporation, Mikroinjektion und Lipofektion, entwickelt worden, wobei sich insbesondere die Lipofektion als geeignetes Verfahren herausgestellt hat. Ebenfalls kommt die Verwendung von DNA-Viren als DNA-Vehikel. Derartige Viren erzielen aufgrund ihrer infektiösen Eigenschaften eine sehr hohe Transfektionsrate. Die verwendeten Viren werden

35 bei diesem Verfahren genetisch verändert, damit in der transfizierten Zelle keine funktionsfä-

higen infektiösen Partikel gebildet werden. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahme kann jedoch, z.B. aufgrund möglicher Rekombinationsereignisse, ein Risiko der unkontrollierten Ausbreitung der eingebrachten gentherapeutisch wirksamen sowie viralen Gene nicht ausgeschlossen werden.

5

Wie erwähnt, kommt in der Gentherapie neben DNA auch RNA als verwendbare Nukleinsäure in Betracht. Und obwohl im Stand der Technik bekannt ist, dass die Instabilität von mRNA bzw. von RNA im allgemeinen ein Problem in der Anwendung von medizinischen Verfahren, die auf RNA-Expressionssystemen beruhen, darstellen kann, stellen RNA-Expressionssysteme gegenüber DNA-Expressionssystemen in der Gentherapie und in der genetischen Vakzinierung erhebliche Vorteile dar. Hierzu gehört u.a., dass eine in eine Zelle eingebrachte RNA nicht in das Genom integriert, während bei Verwendung von DNA (z.B. als DNA-Vehikel, die von DNA-Viren abgeleitet werden), die in eine Zelle eingebracht wird, diese DNA in gewissem Ausmaß in das Genom integriert. Dies birgt die Gefahr, dass die DNA in ein intaktes Gen des Genoms der Wirtszelle inseriert, mit der Folge, dass dieses Gen mutiert und damit vollständig oder teilweise inaktiviert werden kann oder zu einer Fehlinformation führt. D.h., die Synthese eines für die Zelle lebenswichtigen Genprodukts kann vollständig ausgeschaltet werden oder aber ein verändertes oder falsches Genprodukt wird exprimiert. Eine besondere Gefahr besteht dann, wenn die Integration der DNA in ein Gen erfolgt, das in die Regulation des Zellwachstums involviert ist. In diesem Fall kann die Wirtszelle in einen entarteten Zustand gelangen und zur Krebs- bzw. Tumorbildung führen. Darüber hinaus ist für die Expression einer in die Zelle eingebrachten DNA erforderlich, dass die entsprechenden DNA-Vehikel einen starken Promotor, wie den viralen CMV-Promotor, enthalten. Die Integration derartiger Promotoren in das Genom der behandelten Zelle kann zu unerwünschten Veränderungen der Regulierung der Genexpression in der Zelle führen. Im Gegensatz dazu sind bei der Verwendung von RNA als Vakzine keine viralen Sequenzen, wie Promotoren etc., zur wirksamen Transkription, erforderlich.

20
25

30

Eine weitere Gefahr bei der Verwendung von DNA als Vakzine (oder Gentherapeutikum) ist die Induktion pathogener Anti-DNA-Antikörper in dem Patienten, in den die Fremd-DNA eingebracht wird, unter Hervorrufung einer - möglicherweise tödlichen - Immunantwort. Im Gegensatz dazu sind bisher keine anti-RNA-Antikörper nachgewiesen worden. Ursächlich

hierfür wird die Tatsache sein, dass RNA wesentlich einfacher *in vivo*, also in dem Organismus des Patienten, abgebaut wird. RNA besitzt gegenüber DNA relativ kurze Halbwertszeiten im Blutkreislauf.

- 5 Trotz der erwähnten mannigfaltigen Vorteile der Verwendung von RNA gegenüber DNA in molekulargenetischen Verfahren, stellt die bereits erwähnte Instabilität der RNA ein Problem dar. Verantwortlich für die Instabilität der RNA sind insbesondere RNA-abbauende Enzyme, sog. RNAasen (Ribonucleasen), wobei selbst die kleinsten Verunreinigungen mit Ribonucleasen reichen ausreichen, um RNA in Lösung vollständig abzubauen. Daneben gibt es zahlrei-
- 10 che weitere Prozesse, welche die RNA destabilisieren. Viele diese Prozesse sind noch unbekannt, oftmals scheint jedoch eine Wechselwirkung zwischen der RNA und Proteinen dafür maßgeblich zu sein. Auf der anderen Seite sind auch zahlreiche Phänomene bekannt, die eine RNA stabilisieren.
- 15 In diesem Zusammenhang sind im Stand der Technik einige Maßnahmen vorgeschlagen worden, die Stabilität von RNA zu erhöhen und dadurch ihren Einsatz als Gentherapeutikum bzw. RNA-Vakzine zu ermöglichen.

- In EP-A-1083232 wird zur Lösung des Problems der Instabilität von RNA *ex vivo* ein Verfah-
- 20 ren zur Einbringung von RNA, insbesondere mRNA, in Zellen und Organismen vorgeschlagen, bei welchem die RNA in Form eines Komplexes mit einem kationischen Peptid oder Protein vorliegt.

- WO 99/14346 beschreibt weitere Verfahren zur Stabilisierung von mRNA. Insbesondere
- 25 werden Modifizierungen der mRNA vorgeschlagen, welche die mRNA-Spezies gegenüber dem Abbau von RNasen stabilisieren. Derartige Modifikationen betreffen einerseits die Stabilisierung durch Sequenzmodifikationen, insbesondere die Verminderung des C- und/oder U-Gehalts durch Baseneliminierung oder Basensubstitution. Andererseits werden chemische Modifikationen, insbesondere die Verwendung von Nukleotidanaloga, sowie 5'- und 3'- Blo-
- 30 ckierungsgruppen, eine erhöhte Länge des Poly-A-Schwanzes sowie die Komplexierung der mRNA mit stabilisierenden Mitteln und Kombinationen der genannten Maßnahmen vorgeschlagen.

In den US-Patenten US 5,580,859 und US 6,214,804 werden unter anderem im Rahmen der "transienten Gentherapie" (TGT) mRNA-Vakzine und -Therapeutika offenbart. Es werden verschiedene Maßnahmen zur Erhöhung der Translationseffizienz und der mRNA-Stabilität beschrieben, die sich vor allem auf die nicht-translatierten Sequenzbereiche beziehen.

Bieler und Wagner (in: Schleef (Hrsg.), Plasmids for Therapy and Vaccination, Kapitel 9, Seiten 147 bis 168, Wiley-VCH, Weinheim, 2001) berichten von der Verwendung synthetischer Gene im Zusammenhang mit gentherapeutischen Methoden unter Verwendung von DNA-Vakzinen und lentiviralen Vektoren. Es wird die Konstruktion eines synthetischen, von HIV-1 abgeleiteten *gag*-Gens beschrieben, bei welchem die Codons gegenüber der Wildtyp-Sequenz derart modifiziert wurden (alternative Codonverwendung, engl. "codon usage"), dass sie der Verwendung von Codons entsprach, die in hoch exprimierten Säugergenen zu finden ist. Dadurch wurde insbesondere der A/T-Gehalt gegenüber der Wildtyp-Sequenz vermindert. Die Autoren stellen insbesondere eine erhöhte Expressionsrate des synthetischen *gag*-Gens in transfizierten Zellen fest. Des weiteren wurde in Mäusen eine erhöhte Antikörperbildung gegen das *gag*-Protein bei mit dem synthetischen DNA-Konstrukt immunisierten Mäusen und auch eine verstärkte Cytokinfreisetzung *in vitro* bei transfizierten Milzzellen von Mäusen beobachtet. Schließlich konnte eine Induzierung einer cytotoxischen Immunantwort in mit dem *gag*-Expressionsplasmid immunisierten Mäusen festgestellt werden. Die Autoren dieses Artikels führen die verbesserten Eigenschaften ihrer DNA-Vakzine im wesentlichen auf einen durch die optimierte Codonverwendung hervorgerufene Veränderung des Nukleocytoplasmatischen Transports der vom DNA-Vakzin exprimierten mRNA zurück. Im Gegensatz dazu halten die Autoren die Auswirkung der veränderten Codonverwendung auf die Translationseffizienz für gering.

Zwischenzeitlich werden im Stand der Technik auch Verfahren beschrieben, die auf einer mRNA-Vakzinierung basieren sowie hierfür verwendbare Zusammensetzungen, bei denen mRNA vorzugsweise stabilisiert wird.

So beschreibt WO 02/098443 eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine stabilisierte mRNA enthält und als Vakzine zur Behandlung von Krebs- und Infektionserkrankungen

sowie zur Geweberegeneration verwendet wird. Die mRNA kodiert für ein biologisch wirksames oder antigenes Peptid und wird insbesondere durch Erhöhung des C/G-Gehalts in der kodierenden Region stabilisiert.

- 5 Die WO 03/051401 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine mRNA enthält, die ein Tumorantigen kodiert, und ggf. ein Cytokin enthält zur Behandlung und Prophylaxe von Krebserkrankungen. Auch hier werden verschiedene Varianten zur Stabilisierung der mRNA in dieser Zusammensetzung beschrieben.
- 10 Im Stand der Technik werden jedoch keine mRNA-Vakzine beschrieben, die auch die Auslösung einer Immunantwort in dem Organismus, dem sie appliziert werden, sicherstellen bzw. erhöhen bzw. erleichtern. Dies wäre jedoch von erheblichem Vorteil, da der Organismus (Patient) einer erhöhten Belastung, durch beispielsweise mehrfache Applikationen, erhöhte Dosierungen etc., ausgesetzt werden könnte oder müßte, wenn die mRNA-Vakzinierung nicht
- 15 oder nicht in dem gewünschten Ausmaß erfolgreich verläuft. Hierdurch wird auch das Risiko auftretender Nebenwirkungen gegen die Vakzine erhöht.

- Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein neues System zur Gentherapie oder genetischen Vakzinierung bereitzustellen, das zum einen die Nachteile der Verwendung von DNA-Therapeutika und DNA-Vakzinierung beseitigt und zum anderen eine
- 20 effektivere Wirkung von auf mRNA basierenden Therapeutika und Vakzinen erzielt.

- Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gelöst.

- 25 Ein Gegenstand der Erfindung betrifft demnach ein Gemisch, das mRNA zur Vakzinierung enthält, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält.

- 30 Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass nahezu jeder Organismus sogenannte „Gedächtnis-Immunantworten“ gegen gewisse Fremd-Moleküle, z.B. Proteine, insbesondere

virale Proteine, Antigene, besitzt. Das bedeutet, dass ein Organismus bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit einem solchen Fremd-Molekül infiziert worden ist, und dass durch diese Infektion bereits eine Immunantwort gegen dieses Fremd-Molekül, z.B. ein virales Protein, ausgelöst wurde, die dem Immunsystem im „Gedächtnis“ bleibt, d.h. die es speichert. Bei einer erneuten Infektion mit dem gleichen Fremd-Molekül wird diese Immunantwort reaktiviert. Erfindungsgemäß kann eine solche Reaktivierung der Immunantwort durch die Vakzinierung mit dem erfindungsgemäßen Gemisch erfolgen, und zwar durch die in dem Gemisch enthaltene mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält. Diese Reaktivierung kann erfindungsgemäß sogar ortsspezifisch, nämlich am Ort der Applikation des Gemisches, z.B. Applikation in ein Tumorgewebe, erfolgen. Hierdurch kann die Auslösung einer (neuen) Immunantwort gegen das oben beschriebene Fremd-Molekül (gegen das eine Gedächtnis-Immunantwort vorliegt) unterstützt/erleichtert werden.

„Vakzinierung“ bzw. „Impfung“ bedeutet im allgemeinen die Einbringung eines oder mehrerer Antigene eines Tumors oder im Sinne der Erfindung die Einbringung der genetischen Information für ein oder mehrere Antigen(e) eines Tumors in Form der für das/die Antigen(e) eines Tumors kodierenden mRNA in einen Organismus, insbesondere in eine/mehrere Zelle/Zellen bzw. Gewebe dieses Organismus. Die so verabreichte mRNA wird in dem Organismus bzw. in dessen Zellen in das (Tumor-)Antigen translatiert, d.h. das von der mRNA kodierte Antigen (auch: antigenes Polypeptid oder antigenes Peptid) wird exprimiert, wodurch eine gegen dieses Antigen gerichtete Immunantwort stimuliert wird.

Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet ein „Antigen aus einem Tumor“ oder auch „Tumorantigen“, dass das entsprechende Antigen in Zellen exprimiert wird, die mit einem Tumor assoziiert sind. Insbesondere handelt es sich hierbei um Antigene, die in den entarteten Zellen (Tumorzellen) selbst produziert werden. Vorzugsweise handelt es sich hierbei um Antigene, die auf der Oberfläche der Zellen lokalisiert sind. Weiterhin sind erfindungsgemäß auch solche Antigene aus Tumoren umfasst, die in Zellen exprimiert werden, die nicht selbst entartet sind oder ursprünglich nicht selbst entartet waren, jedoch mit dem vorstehend erwähnten Tumor assoziiert sind. Dazu gehören zum Beispiel auch Antigene, die mit Tumorversorgenden Gefäßen bzw. deren Bildung oder Neubildung zusammenhängen, insbesondere solche Antigene, die mit der Neovaskularisierung oder Angiogenese assoziiert sind, z.B.

Wachstumsfaktoren wie VEGF, bFGF, usw. Weiterhin umfassen derartige mit einem Tumor zusammenhängende Antigene auch Antigene, die aus Zellen des Gewebes stammen, die den Tumor einbetten. Hierbei kann es sich beispielsweise um Antigene von Bindegewebszellen, z.B. Antigene der extrazellulären Matrix, handeln. Das erfindungsgemäße Gemisch kann
 5 (mindestens eine) mRNA enthalten, die von 1 bis 50, vorzugsweise 1 bis 10 solcher Antigene aus einem Tumor kodiert/kodieren.

Beispiele für derartige Tumorantigene sind 707-AP, AFP, ART-4 (Adenocarcinoma recognized Antigen; AB026125), BAGE, β -Catenin/m, Bcr-abl, CAMEL (AJ012835), CAP-1, CASP-
 10 8, CDC27/m, CDK4/m, CEA, CT, Cyp-B, DAM, ELF2M, ETV6-AML1, G250, GAGE, z.B. GAGE-4, GnT-V, GP 100HAGE, HAGE, HAST-2, HLA-A*0201-R170I, HPV-E7, HSP70-2M, hTERT (oder hTRT), iCE, KIAA0205, LAGE, z.B. LAGE-1, LDLR/FUT, MAGE, z.B. MAGE-A, MAGE-B, MAGE-C, MAGE-A1, MAGE-A2 (L18920), MAGE-A3, MAGE-A4 (U10687), MAGE-A6, MAGE-A10; MC1R (Melanocyte Stimulating Hormone
 15 Receptor; X65634), Myosin/m, Melan-A, Melan-A/MART-1, Muc1, Mucin-1, MUM-1, -2, -3, NA88-A, NY-ESO-1, NY-ESO-1/LAGE-2, p190 minor bcr-abl, Pml/RAR α , PRAME (U65011), Proteinase 3, PSA, PSM, RAGE, z.B. RAGE-3 (U46193), RU1 oder RU2, SAGE, SART-1 (AB006198), SART-2 (AF098066) oder SART-3 (AB020880), SCP1, SSX, z.B. SSX2 (X86175), Survivin, TEL/AML1, TPI/m, TRP-1, TRP-2, TRP-2/INT2, Tyrosinase und
 20 WT1 (BC046461), VEGF (M32977), VEGFR-2 (AF063658), VEGFR-1 (XM_497921), PDGF-R (BC032224), Her3 (M34309), Ep-CAM (KSA bzw. GA733-2; M32325 bzw. M33011), PSMA (AF007544), PSA (M26663), PSCA (AF043498), Vimentin (Z19554), Adipose Differentiation Antigen (X97324), β -Actin (M10277), Met-Protoonkogen (J02958), Isoform G250 der Carbonanhydrase (X66839), Cytochrom P450 (AF450132), Cyclin D1
 25 (X59798), Cyclin (M15796), DAM (X82539), HCV-Polyprotein (L20498), p53 (M14695), MDM2 (X58876), Sperm-Protein (AF015527), Adenovirus-Protein E3, α -Actinin 4, CD4-Cyclin-abhängige Proteinkinase, KIAA 0020 (D13645), Malic Enzyme (L34035), MYO 1G, Pmel17 (M77348), Wegner's Autoantigen (X56132), Silencing Information Regulator 2-like Protein (AF095714), Ribosomal Protein S2 (BC001795), Multidrug Resistance Protein-3
 30 (Y17151), Adenovirus-Protein E1a, Adenovirus E1b, Bcr-Abl, PR3, E/L-Selectin, Recoverin, hTERT, und CMV pp65.

Besonders bevorzugte Tumorantigene sind MAGE, insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase, Survivin, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu und Mucin-1. Weiterhin bevorzugt ist es, wenn ein erfindungsgemäßes RNA-Gemisch mindestens ein virales Tumorantigen (bspw. HPV-E7 oder HCV-Polypotein oder Adenovirus-Protein E3, E1a oder E1b) enthält, ggf. in Kombination mit mindestens einem originär humanen, vorzugsweise autologen Tumorantigen des zu behandelnden Patienten. Bevorzugt handelt es sich bei dem autologen Tumorantigen um eines der vorgenannten Antigene, insbesondere MAGE, hierbei insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase, Survivin, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu, Mucin-1, PSA, p53, Bcr-Abl, PDGFR, Her3 oder Cyclin. Ganz besonders bevorzugt liegt in einem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch ein oder zwei verschiedene virale Tumorantigene in Kombination mit 2 bis 6 verschiedenen autologen Tumorantigenen des Patienten vor. Im Falle eines RNA-Gemisches ohne virale Tumorantigene ist es ebenfalls bevorzugt, dass dieses 2 bis 6 verschiedene Tumorantigene, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe der vorgenannten Tumorantigene, enthält.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kodiert die mindestens eine mRNA des Gemisches, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin.

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, das aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin ausgewählt ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, das aus der Gruppe bestehend aus Telomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kodiert die mindestens eine mRNA des Gemisches, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TNC (Tenascin C), EGFR1, SOX9, SEC61G und PTPRZ1.

5

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession number NM_005363, Accession number NM_005511, Accession number M77348, Accession number NM_000372 und Accession number AF077350.

10

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession number NM_004363, Accession number M11730, Accession number NM_002456 und Accession number AF077350.

15

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number NM_003219, Accession number NM_002777, Accession number NM_000378, Accession number NM_006115, Accession number NM_002456]und Accession number AF077350.

20

25

Eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number X78565, Accession number AF288738, Accession number Z46629, Accession number NM_014302 und Accession number NM_002851.

30

Sämtliche in der vorliegenden Erfindung aufgeführten Accession numbers (Zugriffsnummern) beziehen sich auf die jeweiligen Proteinsequenzen, erhalten aus der ncbi (PubMed)-Datenbank, im Internet unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (bzw. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Protein&itool=toolbar>).

5

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das oder sind die Antigen(e) aus einem Tumor ein Polyepitop des/der Antigens/Antigene aus einem Tumor. Ein „Polyepitop“ eines Antigens bzw. mehrerer Antigene ist eine Aminosäuresequenz, in der mehrere oder viele Regionen des/der Antigens/Antigene repräsentiert werden, die mit dem Antigen-
10 bindenden Teil eines Antikörpers oder mit einem T-Zell-Rezeptor in Wechselwirkung treten. Das Polyepitop kann dabei vollständig und unmodifiziert vorliegen. Es kann jedoch gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere zur Optimierung der Antikörper/Antigen- bzw. T-Zell-Rezeptor/Antigen-Wechselwirkung, auch modifiziert vorliegen. Eine Modifikation gegenüber dem Wildtyp-Polyepitop kann bspw. eine Deletion, Addition und/oder Substitution
15 eines oder mehrerer Aminosäurereste umfassen. Dementsprechend wird/werden in der für das modifizierte Polyepitop kodierenden mRNA der vorliegenden Erfindung gegenüber der für das Wildtyp-Polyepitop kodierenden mRNA ein oder mehrere Nukleotide entfernt, hinzugefügt und/oder ersetzt.

20 „Immunogenes Protein“ im Sinne der Erfindung betrifft ein „Fremdprotein“, insbesondere ein „Protein eines Pathogens“, das eine Immunantwort auslöst, sofern es in einen fremden Organismus gelangt. Die Begriffe „immunogenes Protein“, „Fremdprotein“ und „Protein eines Pathogens“ sind synonym zu verwenden. Weiterhin steht der Begriff „Protein“ synonym auch für „Polypeptid“ und „Peptid“. Bei einem solchen immunogenen Protein handelt
25 es sich insbesondere um ein virales oder bakterielles Protein oder ein Pilz-Protein. Erfindungsgemäß sind jedoch auch Proteine jedes beliebigen anderen Pathogens umfasst. Das Auslösen der Immunantwort erfolgt in der Regel durch die Infektion des fremden Organismus (z.B. einem Säugetier, insbesondere einem Mensch) mit einem pathogenen Organismus, z.B. einem Virus, der dieses immunogene Protein enthält oder auf der Oberfläche trägt und
30 durch den Infektionsvorgang mit in den fremden Organismus einbringt. Es ist bevorzugt, dass in dem Organismus, der einmal mit einem solchen immunogenen Protein infiziert wird, die dadurch ausgelöste Immunantwort gespeichert wird, und dass bei einer erneuten Infekti-

on mit diesem Protein diese Immunantwort reaktiviert wird. Es liegt demnach eine sog. Gedächtnis-Immunantwort gegen das immunogene Protein vor. Ein Beispiel für einen solchen Vorgang gibt ein weit verbreitetes Virus, mit dem sich beispielsweise nahezu jedes erwachsene Individuum, insbesondere der Mensch, in seinem Leben bereits infiziert hat, und zwar das
5 Influenza A oder B Virus. Bei dieser Infektion wird eine Immunantwort gegen die Influenza-Virusproteine, einschließlich der Influenza-Matrixproteine, gebildet. Gelangt ein solches Influenza-Virusprotein, insbesondere ein Influenza-Matrixprotein, erneut in den bereits früher infizierten Organismus, reaktiviert dieser die Immunantwort gegen das/die Protein(e).

- 10 Immunogene Proteine im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Strukturproteine von Viren, insbesondere Matrixproteine, Capsidproteine und Oberflächenproteine der Lipidmembran. Weitere Beispiele für solche viralen Proteine sind Proteine von Adenoviren, Rhinoviren, Corona-Viren. Besonders bevorzugt ist hierbei das Hepatitis B Oberflächen-Antigen („Hepatitis B Surface Antigen“, nachfolgend als „HBS-Antigen“ bezeichnet). Das HBS-Antigen [Accession
15 number E00121] ist ein fremdes Antigen, das für die meisten Organismen, insbesondere Säugetiere, vor den allem Mensch, die weder mit dem Hepatitis B Virus (HBV) infiziert sind oder waren oder gegen HBV vakziniert wurden, ein neues Antigen darstellt. Der Nachweis einer Immunreaktion auf fremde Antigenen erfolgt in der Regel effizienter als auf eigene Antigene, wie Tumorantigene, da Zellen, die diese eigenen Antigene tragen, meistens durch das
20 Immunsystem inaktiviert oder zerstört werden, um eine Autoimmunität zu vermeiden. Eine Immunreaktion auf das HBS-Antigen, kann daher einen Surrogat-Marker für die Effizienz des verabreichten erfindungsgemäßen Gemisches dienen. Weiterhin kann das HBS-Antigen im Zusammenwirken mit einem weiteren immunogenen Protein der Erfindung die Immunantwort des Organismus, dem das erfindungsgemäße Gemisch verabreicht wird, erheblich
25 verstärken. Ein weiteres bevorzugtes immunogenes Protein ist das CMV pp65 [Accession number M15120].

Ein ganz besonders bevorzugtes immunogenes Protein ist das Influenza-Matrixprotein, genauer das Influenza Matrix-M1-Protein. Es sind zwei Typen des Influenzavirus bekannt, das
30 Influenza A Virus und das Influenza B Virus. Für beide Typen sind verschiedene Sero-Typen bekannt, die jeweils leichte Sequenzunterschiede zueinander aufweisen. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Gemisch, in welchem die mindestens eine

mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein kodiert.

- 5 Konsequenterweise betrifft eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, oder für HBS oder für CMV pp65 kodiert.

10

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein immunogenes Protein kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number AF348197, Accession number V01099, Accession number
15 E00121 und Accession number M15120.

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße immungenetische Proteine sind Proteine weit verbreiteter Pathogene, d.h. Pathogene, mit denen mit großer Wahrscheinlichkeit jeder Organismus, insbesondere Säugetiere, bevorzugt der Mensch, mindestens einmal in seinem Leben
20 infiziert wird. Hierzu zählen beispielsweise jedes Struktur- oder Nicht-Strukturprotein von:

- Influenzavirus Typ A oder B oder jedes anderen Orthomyxoviren (Influenza Typ C),
- Picornaviren, wie Rhinovirus oder Hepatitis A Virus,
- Togaviren, wie Alphavirus oder Rubivirus, z.B. Sindbis, Semliki-Forest oder Rubeo-
25 lavirus (Masernvirus), Rubellavirus (Rötelnvirus),
- Coronaviren, insbesondere die Subtypen HCV-229E oder HCV-OC43,
- Rhabdoviren, wie Rabiesvirus,
- Paramyxoviren, wie Mumpsvirus,
- Reoviren, wie Rotavirus der Gruppe A, B oder C,
- Hepadnaviren, wie Hepatitis B Virus,
30 - Papoviren, wie humane Papillomaviren (HPV) jedes Serotyps (von 1 bis 75),
- Adenoviren von Typ 1 bis 47,

- Herpesviren, wie Herpes Simplexvirus 1, 2 oder 3, Cytomegalievirus (CMV), insbesondere bevorzugt CMVpp65, oder Epstein-Barr-Virus (EBV),
- Vacciniaviren und
- dem Bakterium *Chlamydomphila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*).

5

Beispiele für ebenfalls bevorzugte erfindungsgemäße immungenetische Proteine sind Proteine von Pathogenen, die einen Organismus, insbesondere ein Säugetier, vorzugsweise einen Menschen, selten infizieren. Hierzu gehören zum Beispiel jedes Struktur- oder Nicht-

Strukturprotein von:

10

- Flaviviren, wie Denguevirus Typ 1 bis 4, Gelbfiebertypus, West-Nile-Virus, Japanisches-Enzephalitis-Virus oder Hepatitis C Virus
- Caliciviren,
- Filoviren, wie Ebolavirus,
- Bornaviren,
- Bunyaviren, wie Rift-Valley-Fieber Virus,
- Arenaviren, wie LCMV (Virus der lymphocytären Choriomeningitis) oder Viren des Hämorrhagischen Fiebers,
- Retrovirus, wie HIV und
- Parvoviren.

15

20

Erfindungsgemäß sind ebenfalls funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten eines immunogenen Proteins bzw. eines Antigens aus einem Tumor der Erfindung sowie der erfindungsgemäßen mRNA umfasst. „Funktionell“ im Sinne der Erfindung bedeutet, dass das immunogene Protein bzw. das Antigen aus einem Tumor bzw. die mRNA immunologische bzw. immunogene Aktivität aufweist, insbesondere eine Immunantwort in einem Organismus, in dem es fremd ist, auslöst. Die erfindungsgemäße mRNA ist funktionell, wenn sie in ein funktionelles immunogenes Protein bzw. Tumorantigen (oder Fragment hiervon) translatiert werden kann.

25

30

Unter einem „Fragment“ im Sinne der Erfindung ist ein verkürztes immunogenes Protein bzw. Tumorantigen bzw. eine verkürzte mRNA der vorliegenden Erfindung zu verstehen. Es

kann sich hierbei um N-terminal, C-terminal oder intrasequentiell verkürzte Aminosäure- bzw. Nukleinsäuresequenzen handeln.

Die Herstellung erfindungsgemäßer Fragmente ist im Stand der Technik gut bekannt und kann von einem Fachmann unter Anwendung von Standardverfahren durchgeführt werden (siehe z.B. Maniatis et al. (2001), Molecular Cloning: Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press). Im allgemeinen kann die Herstellung der Fragmente des immunogenen Proteins bzw. des Antigens durch Modifizieren der DNA-Sequenz, die das Wildtyp-Molekül kodiert, gefolgt von einer Transformation dieser DNA-Sequenz in einen geeigneten Wirt und Expression dieser modifizierten DNA-Sequenz, unter der Voraussetzung, dass die Modifikation der DNA die beschriebenen funktionellen Aktivitäten nicht zerstört, durchgeführt werden. Im Falle der erfindungsgemäßen mRNA kann die Herstellung des Fragments ebenfalls durch Modifizieren der Wildtyp-DNA-Sequenz gefolgt von einer in vitro Transkription und Isolierung der mRNA erfolgen, ebenfalls unter der Voraussetzung, dass die Modifikation der DNA die funktionelle Aktivität der mRNA nicht zerstört. Die Identifizierung eines erfindungsgemäßen Fragments kann beispielsweise über eine Sequenzierung des Fragments und einem nachfolgenden Vergleich der erhaltenen Sequenz mit der Wildtyp-Sequenz erfolgen. Die Sequenzierung kann anhand von Standardverfahren, die im Stand der Technik zahlreich und gut bekannt sind, erfolgen.

20

Als „Varianten“ im Sinne der Erfindung werden insbesondere solche immunogenen Proteine, Antigene bzw. mRNA bezeichnet, die Sequenzunterschiede zu den entsprechenden Wildtyp-Sequenzen aufweisen. Bei diesen Sequenzabweichungen kann es sich um eine oder mehrere Insertion(en), Deletion(en) und/oder Substitution(en) von Aminosäuren bzw. Nukleinsäuren handeln, wobei eine Sequenzhomologie von mindestens 60%, bevorzugt 70%, stärker bevorzugt 80%, ebenfalls stärker bevorzugt 85%, noch stärker bevorzugt 90% und am meisten bevorzugt 97% vorliegt.

Um die prozentuale Identität zweier Nukleinsäure- oder Aminosäuresequenzen zu bestimmen, können die Sequenzen abgeglichen werden, um nachfolgend miteinander verglichen zu werden. Hierfür können z.B. Lücken in die Sequenz der ersten Aminosäure- bzw. Nukleinsäuresequenz eingeführt werden und die Aminosäuren bzw. Nukleinsäuren an der entspre-

30

chenden Position der zweiten Aminosäure- bzw. Nukleinsäuresequenz verglichen werden. Wenn eine Position in der ersten Aminosäuresequenz mit der gleichen Aminosäure bzw. der gleichen Nukleinsäure besetzt ist, wie es an einer Position in der zweiten Sequenz der Fall ist, dann sind beide Sequenzen an dieser Position identisch. Die prozentuale Identität zwischen
5 zwei Sequenzen ist eine Funktion der Anzahl identischer Positionen geteilt durch die Sequenzen.

Die Bestimmung der prozentualen Identität zweier Sequenzen kann anhand eines mathematischen Algorithmus durchgeführt werden. Ein bevorzugtes, jedoch nicht beschränkendes,
10 Beispiel eines mathematischen Algorithmus, der für den Vergleich zweier Sequenzen herangezogen werden kann, ist der Algorithmus von Karlin et al. (1993), PNAS USA, 90:5873-5877. Ein solcher Algorithmus ist in dem NBLAST-Programm integriert, mit dem Sequenzen identifiziert werden können, die eine gewünschte Identität zu den Sequenzen der vorliegenden Erfindung besitzen. Um einen Lücken-Abgleich (auch "gapped alignment"), wie oben
15 beschrieben, zu erhalten, kann das "Gapped BLAST"-Programm verwendet werden, wie in Altschul et al. (1997), Nucleic Acids Res, 25:3389-3402 beschrieben.

Funktionelle Varianten im Sinne der Erfindung, können vorzugsweise mRNA-Moleküle sein, die eine erhöhte Stabilität und/oder Translationsrate gegenüber ihren Wildtyp-Molekülen
20 aufweisen. Ebenfalls kann ein besserer Transport in die Zelle des (Wirts-)Organismus vorliegen. Varianten können insbesondere auch immunogenen Proteine sein, die stabilisiert sind, um einer physiologischen Degradation zu entgehen, bspw. durch Stabilisierung des Proteinrückgrats durch Substitution der amidartigen Bindung, bspw. auch durch den Einsatz von β -Aminosäuren.

25

Unter den Begriff Varianten fallen insbesondere solche Aminosäuresequenzen, die gegenüber den physiologischen Sequenzen konservative Substitution aufweisen. Als konservative Substitutionen werden solche Substitutionen bezeichnet, bei denen Aminosäuren gegeneinander ausgetauscht werden, die aus der gleichen Klasse stammen. Insbesondere gibt es Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten, positiv oder negativ geladenen Seitenketten, aromatischen
30 Gruppen in der Seitenketten oder Aminosäuren, deren Seitenketten Wasserstoffbrücken eingehen können, bspw. Seitenketten, die eine Hydroxyfunktion besitzen. Das bedeutet, dass

bspw. eine Aminosäure mit einer polaren Seitenkette durch eine andere Aminosäure mit einer gleichfalls polaren Seitenkette ersetzt wird oder beispielsweise eine durch eine hydrophobe Seitenkette gekennzeichnete Aminosäure durch eine andere Aminosäure mit gleichfalls hydrophober Seitenkette substituiert wird (z.B. Serin (Threonin) durch Threonin (Serin) bzw. Leucin (Isoleucin) durch Isoleucin (Leucin)). Insertionen und Substitutionen sind insbesondere an solchen Sequenzpositionen möglich, die keine Veränderung der dreidimensionalen Struktur hervorrufen oder den Bindungsbereich betreffen. Eine Veränderung einer dreidimensionalen Struktur durch Insertion(en) oder Deletion(en) ist bspw. mit Hilfe von CD-Spektren (Zirkulardichroismus-Spektren) leicht überprüfbar (Urry, 1985, Absorption, circular Dichroism and ORD of Polypeptides, in: Modern Physical Methods in Biochemistry, Neuberger et al. (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam).

Ebenfalls umfasst sind Varianten, bei denen ein „codon usage“ erfolgt. Jede Aminosäure wird durch ein Codon, das durch jeweils drei Nukleotide (Triplet) definiert wird, kodiert. Es ist möglich, ein Codon, das eine bestimmte Aminosäure kodiert, gegen ein anderes Codon, das dieselbe Aminosäure kodiert, auszutauschen. Durch die Wahl geeigneter alternativer Codons kann beispielsweise die Stabilität der erfindungsgemäßen mRNA erhöht werden. Hierauf wird nachstehend noch näher eingegangen.

Geeignete Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Varianten mit Aminosäuresequenzen, die gegenüber den Wildtyp-Sequenzen Substitutionen aufweisen, werden bspw. in den Druckschriften US 4,737,462, US 4,588,585, US 4,959,314, US 5,116,943, US 4,879,111 und US 5,017,691 offenbart. Die Herstellung von Varianten im allgemeinen wird insbesondere auch von Maniatis et al, (2001), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press) beschrieben. Es können hierbei Codons weggelassen, ergänzt oder ausgetauscht werden. Varianten im Sinne der Erfindung können ebenfalls hergestellt werden, indem in die Nukleinsäuren, welche für die Varianten kodieren, Veränderungen eingeführt werden, wie bspw. Insertionen, Deletionen und/oder Substitutionen einer oder mehrerer Nukleotide. Im Stand der Technik sind zahlreiche Verfahren für derartige Veränderungen von Nukleinsäuresequenzen bekannt. Eine der meist verwendeten Technik ist die Oligonukleotid-gerichtete Orts-spezifische Mutagenese (siehe Comack B., Current Protocols in Molecular Biology, 8.01-8.5.9, Ausubel F. et al., Aufl. 1991). Bei dieser Technik wird ein Oli-

gonukleotid synthetisiert, dessen Sequenz eine bestimmte Mutation aufweist. Dieses Oligonukleotid wird dann mit einem Template hybridisiert, das die Wildtyp-Nukleinsäuresequenz enthält. Bevorzugt wird bei dieser Technik ein einzelsträngiges Template verwendet. Nach dem Annealing von Oligonukleotid und Template, wird eine DNA-abhängige DNA-Polymerase eingesetzt, um den zweiten Strang des Oligonukleotids, der komplementär zu dem Template-DNA-Strang ist, zu synthetisieren. Als Ergebnis wird ein Heteroduplex-Molekül erhalten, welches eine Fehlpaarung enthält, die durch die oben erwähnte Mutation in dem Oligonukleotid entsteht. Die Oligonukleotidsequenz wird in ein geeignetes Plasmid eingeführt, dieses wird in eine Wirtszelle eingeführt und in dieser Wirtszelle wird die Oligonukleotid-DNA repliziert. Mit dieser Technik erhält man Nukleinsäuresequenzen mit gezielten Veränderungen (Mutationen), welche für die Herstellung von Varianten gemäß der Erfindung verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung kann vorteilhafterweise in der in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankung und insbesondere bevorzugt in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Melanomen, Carzinomen, AML (akute myeloische Leukämie) und Gliom (Glioma) zur Anwendung kommen. Hierfür kann eine Vakzinierung mit dem erfindungsgemäßen Gemisch vorgenommen werden, wobei die für ein Antigen kodierende mRNA für mehrere verschiedene Antigene kodiert, die spezifisch für Melanome sind (z.B. MAGE-A1, MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin) bzw. spezifisch für Carzinome sind (z.B. MAGE-A1, CEA, Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin) bzw. spezifisch für AML sind (z.B. Telomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin) bzw. spezifisch für Gliom sind (z.B. TNC (Tenascin C), EGFR1 (Epidermal Growth Factor Receptor 1), SOX9, SEC61G und PTPRZ1 (Protein Tyrosine Phosphatase, Rezeptor-Typ, Z-Polypeptid 1). Dadurch wird erfindungsgemäß erreicht, dass ein Melanom bzw. Carzinom bzw. AML bzw. Gliom effektiver bekämpft werden kann, da die Kombination aus verschiedenen für den jeweiligen Tumor spezifischen Antigene ein extrem breites Wirkspektrum aufweisen. Wie bereits beschrieben, enthält das jeweilige Gemisch weiterhin eine für ein immunogenes Protein kodierende mRNA, welche vorzugsweise die Reaktivierung einer Immunantwort vermittelt. Hierbei wird erfindungsgemäß besonders ein Influenza-Matrix-Protein, speziell ein Influenza A oder B Matrix-M1-Protein, bevorzugt. Zusätzlich kann das jeweilige Gemisch das immunogene Protein HBS enthalten.

Demgemäss betrifft eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene MAGE-A1 [Accession number (Zugriffsnummer) M77481], MAGE-A6 [Accession number NM_005363], Melan-A [Accession number NM_005511], GP100 [Accession number M77348], Tyrosinase [Accession number NM_000372] und Survivin [Accession number AF077350] kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099] kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der vorgenannten mRNAs

Konsequenterweise betrifft eine ebenfalls besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene MAGE-A1 [Accession number M77481], CEA [Accession number NM_004363], Her-2/neu [Accession number M11730], Mucin-1 [Accession number NM_002456] und Survivin [Accession number AF077350] kodiert, und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099] kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der vorgenannten mRNAs.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene Telomerase TERT [Accession number NM_003219], PR3 [Accession number NM_002777], WT1 [Accession number NM_000378], PRAME [Accession number NM_006115], Mucin-1 [Accession number NM_002456] und Survivin [Accession number AF077350] kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099]

kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der vorgenannten mRNAs.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Gemisch, in
5 welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor
kodierenden Bereich enthält, für die Antigene TNC (Tenascin C) [Accession number
X78565], EGFR1 („Epidermal Growth Factor Receptor 1“) [Accession number AF288738],
SOX9 [Accession number Z46629], SEC61G [Accession number NM_014302] und PTPRZ1
10 (Protein Tyrosine Phosphatase, Rezeptor-Typ, Z-Polypeptid 1) [Accession number
NM_002851] kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immu-
nogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-
Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099] kodiert. Be-
vorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der
vorgenannten mRNAs.

15

Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine
mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden
Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein [Accession
number AF348197 oder Accession number V01099], besonders bevorzugt das Influenza A-
20 Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, und für ein HBS-Antigen [Ac-
cession number E00121] kodiert. Das Hepatitis B Oberflächen-Antigen ist, wie oben be-
schrieben, zur Anwendung bei anti-viraler Vakzinierung besonders geeignet.

Die mRNA des Gemisches gemäß der Erfindung kann als nackte mRNA und/oder als modi-
25 fizierte mRNA, insbesondere stabilisierte mRNA, vorliegen. Modifikationen der erfindungs-
gemäßen mRNA dienen vor allem der Erhöhung der Stabilität der mRNA aber auch einer
Verbesserung des Transfers der mRNA in eine Zelle bzw. ein Gewebe eines Organismus.
Vorzugsweise weist die mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches eine oder mehrere Modi-
fikationen, insbesondere chemische Modifikationen, auf, die zur Erhöhung der Halbwertszeit
30 der mRNA im Organismus beitragen bzw. den Transfer der mRNA in die Zelle bzw. ein
Gewebe verbessern.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches gegenüber dem G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der Wildtyp-RNA erhöht, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der kodierte Aminosäuresequenz der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist.

Diese Modifikation beruht auf der Tatsache, dass für die effiziente Translation einer mRNA die Sequenzabfolge des zu translatierenden Bereichs der mRNA wesentlich ist. Bedeutungsvoll ist hier die Zusammensetzung und die Abfolge der verschiedenen Nukleotide. Insbesondere sind Sequenzen mit erhöhtem G (Guanosin) / C (Cytosin) -Gehalt stabiler als Sequenzen mit einem erhöhten A (Adenosin) / U (Uracil) -Gehalt. Daher werden erfindungsgemäß unter Beibehaltung der translatierten Aminosäureabfolge die Codons gegenüber der Wildtyp-mRNA derart variiert, dass sie vermehrt G/C-Nukleotide beinhalten. Aufgrund der Tatsache, dass mehrere Codons für ein und dieselbe Aminosäure kodieren (sog. „Degeneration des genetischen Codes“), können die für die Stabilität günstigsten Codons ermittelt werden (sog. „alternative Codonverwendung“ oder englisch: „codon usage“).

In Abhängigkeit von der durch die modifizierte mRNA zu kodierenden Aminosäure sind unterschiedliche Möglichkeiten zur Modifikation der mRNA-Sequenz gegenüber der Wildtyp-Sequenz möglich. Im Fall von Aminosäuren, die durch Codons kodiert werden, die ausschließlich G- oder C- Nukleotide enthalten, ist keine Modifikation des Codons erforderlich. So erfordern die Codons für Pro (CCC oder CCG), Arg (CGC oder CGG), Ala (GCC oder GCG) und Gly (GGC oder GGG) keine Veränderung, da kein A oder U vorhanden ist.

Demgegenüber können Codons, welche A- und/oder U-Nukleotide enthalten durch Substitution anderer Codons, welche die gleichen Aminosäuren kodieren, jedoch kein A und/oder U enthalten, verändert werden. Beispiele hierfür sind:

- die Codons für Pro können von CCU oder CCA zu CCC oder CCG verändert werden;
- die Codons für Arg können von CGU oder CGA oder AGA oder AGG zu CGC oder CGG verändert werden;
- die Codons für Ala können von GCU oder GCA zu GCC oder GCG verändert werden;

- die Codons für Gly können von GGU oder GGA zu GGC oder GGG verändert werden.

In anderen Fällen können A- bzw. U-Nukleotide zwar nicht aus den Codons eliminiert werden, jedoch ist es möglich, den A- und U-Gehalt zu verringern, indem Codons verwendet werden, die einen geringeren Anteil A- und/oder U-Nukleotide enthalten. Beispiele hierfür sind:

- die Codons für Phe können von UUU zu UUC verändert werden;
- die Codons für Leu können von UUA, UUG, CUU oder CUA zu CUC oder CUG verändert werden;
- die Codons für Ser können von UCU oder UCA oder AGU zu UCC, UCG oder AGC verändert werden;
- das Codon für Tyr kann von UAU zu UAC verändert werden;
- das Codon für Cys kann von UGU zu UGC verändert werden;
- das Codon His kann von CAU zu CAC verändert werden;
- das Codon für Gln kann von CAA zu CAG verändert werden;
- die Codons für Ile können von AUU oder AUA zu AUC verändert werden;
- die Codons für Thr können von ACU oder ACA zu ACC oder ACG verändert werden;
- das Codon für Asn kann von AAU zu AAC verändert werden;
- das Codon für Lys kann von AAA zu AAG verändert werden;
- die Codons für Val können von GUU oder GUA zu GUC oder GUG verändert werden;
- das Codon für Asp kann von GAU zu GAC verändert werden;
- das Codon für Glu kann von GAA zu GAG verändert werden,
- das Stop-Codon UAA kann zu UAG oder UGA verändert werden.

Im Falle der Codons für Met (AUG) und Trp (UGG) besteht hingegen keine Möglichkeit der Sequenzmodifikation.

Die vorstehend aufgeführten Substitutionen können sowohl einzeln aber auch in allen möglichen Kombinationen zur Erhöhung des G/C-Gehalts der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA (der ursprünglichen Sequenz) verwendet werden. So können beispielsweise alle in der Wildtyp-Sequenz auftretenden Codons für Thr zu ACC (oder ACG) verän-

dert werden. Bevorzugt werden jedoch beispielsweise Kombinationen der vorstehenden Substitutionsmöglichkeiten verwendet:

- 5 - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz (Wildtyp-mRNA) für Thr kodierenden Codons zu ACC (oder ACG) und Substitution aller ursprünglich für Ser kodierenden Codons zu UCC (oder UCG oder AGC);
- 10 - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Ile kodierenden Codons zu AUC und Substitution aller ursprünglich für Lys kodierenden Codons zu AAG und Substitution aller ursprünglich für Tyr kodierenden Codons zu UAC;
- 15 - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Val kodierenden Codons zu GUC (oder GUG) und Substitution aller ursprünglich für Glu kodierenden Codons zu GAG und Substitution aller ursprünglich für Ala kodierenden Codons zu GCC (oder GCG) und Substitution aller ursprünglich für Arg kodierenden Codons zu CGC (oder CGG);
- 20 - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Val kodierenden Codons zu GUC (oder GUG) und Substitution aller ursprünglich für Glu kodierenden Codons zu GAG und Substitution aller ursprünglich für Ala kodierenden Codons zu GCC (oder GCG) und Substitution aller ursprünglich für Gly kodierenden Codons zu GGC (oder GGG) und Substitution aller ursprünglich für Asn kodierenden Codons zu AAC;
- 25 - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Val kodierenden Codons zu GUC (oder GUG) und Substitution aller ursprünglich für Phe kodierenden Codons zu UUC und Substitution aller ursprünglich für Cys kodierenden Codons zu UGC und Substitution aller ursprünglich für Leu kodierenden Codons zu CUG (oder CUC) und Substitution aller ursprünglich für Gln kodierenden Codons zu CAG und Substitution aller ursprünglich für Pro kodierenden Codons zu CCC (oder CCG);
- 30 usw.

Vorzugsweise wird der G/C-Gehalt des für das Protein kodierenden Bereichs der modifizierten mRNA um mindestens 7%-Punkte, mehr bevorzugt um mindestens 15%-Punkte, besonders bevorzugt um mindestens 20%-Punkte gegenüber dem G/C-Gehalt des kodierten Bereichs der für das Protein kodierenden Wildtyp-mRNA erhöht.

5

Besonders bevorzugt ist es in diesem Zusammenhang, den G/C-Gehalt der modifizierten mRNA, insbesondere in dem für das Protein kodierenden Bereich, im Vergleich zur Wildtyp-Sequenz maximal zu erhöhen. G/C-maximierte Sequenzen für die codierenden Bereiche einer bevorzugten Auswahl von viralen oder Tumorantigenen, die in einem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch eingesetzt werden können, sind in den Figuren 19 bis 81 dargestellt.

10

Eine weitere bevorzugte Modifikation der mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches basiert auf der Erkenntnis, dass die Translationseffizienz ebenfalls durch eine unterschiedliche Häufigkeit im Auftreten von tRNAs in Zellen bestimmt wird. Sind daher in einer RNA-Sequenz vermehrt sogenannte "seltene" Codons vorhanden, so wird die entsprechende mRNA deutlich schlechter translatiert als in dem Fall, dass für relativ "häufige" tRNAs kodierende Codons vorhanden sind.

15

Somit wird erfindungsgemäß in der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches, der für das Protein, Peptid bzw. Polypeptid kodierende Bereich gegenüber dem entsprechenden Bereich der Wildtyp-mRNA derart verändert, dass mindestens ein Codon der Wildtyp-Sequenz, das für eine in der Zelle relativ seltene tRNA kodiert, gegen ein Codon ausgetauscht, das für eine in der Zelle relativ häufige tRNA kodiert, welche die gleiche Aminosäure trägt wie die relativ seltene tRNA. Durch diese Modifikation werden die RNA-Sequenzen derart modifiziert, dass Codons eingefügt werden, für die häufig vorkommende tRNAs zur Verfügung stehen. Anders ausgedrückt, können durch diese Modifikation erfindungsgemäß alle Codons der Wildtyp-Sequenz, die für eine in der Zelle relativ seltene tRNA kodieren, jeweils gegen ein Codon ausgetauscht werden, das für eine in der Zelle relativ häufige tRNA kodiert, welche jeweils die gleiche Aminosäure trägt wie die relativ seltene tRNA.

20

25

30

Welche tRNAs relativ häufig in der Zelle auftreten und welche demgegenüber relativ selten auftreten, ist einem Fachmann bekannt; vgl. bspw. Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666.

- 5 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist es, den erfindungsgemäß in der modifizierten mRNA erhöhten, insbesondere maximalen, sequenziellen G/C-Anteil mit den "häufigen" Codons zu verknüpfen, ohne die Aminosäuresequenz des durch den kodierenden Bereich der mRNA kodierten Proteins, Peptids bzw. Polypeptids zu verändern. Diese bevorzugte Ausführungsform stellt eine besonders effizient translatierte und stabilisierte mRNA bspw. für
10 das erfindungsgemäße Gemisch bereit.

- Die Ermittlung einer wie vorstehend beschrieben modifizierten mRNA (Erhöhung des G/C-Gehalts; Austausch von tRNAs) kann anhand des in der WO 02/098443 – deren Offenbarungsgesamt vollinhaltlich in die vorliegende Erfindung einbezogen wird – erläuterten Computerprogramms ermittelt werden. Mit diesem Computerprogramm kann anhand des genetischen Codes bzw. dessen degenerativer Natur die Nucleotid-Sequenz einer beliebigen mRNA
15 derart modifiziert werden, dass sich ein maximaler G/C-Gehalt in Verbindung mit der Verwendung von Codons, die für möglichst häufig in der Zelle vorkommende tRNAs kodieren, ergibt, wobei die durch die modifizierte mRNA kodierte Aminosäure-Sequenz gegenüber der
20 nicht-modifizierten Sequenz vorzugsweise nicht verändert ist. Alternativ kann auch nur der G/C-Gehalt oder nur die Codonverwendung gegenüber der ursprünglichen Sequenz modifiziert werden. Der Quellcode in Visual Basic 6.0 (eingesetzte Entwicklungsumgebung: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 mit Servicepack 3) ist ebenfalls in der WO 02/098443 angegeben.

25

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches gegenüber dem A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der Wildtyp-mRNA erhöht. Diese Modifikation (ein erhöhter A/U-Gehalt um
30 die Ribosomen-Bindungsstelle) erhöht die Effizienz der Ribosomen-Bindung an die mRNA. Eine wirksame Bindung der Ribosomen an die Ribosomen-Bindungsstelle (Kozak-Sequenz:

GCCGCCACCAUGG, das AUG bildet das Startcodon) bewirkt wiederum eine effiziente Translation der mRNA.

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein erfindungsgemäßes Gemisch, wobei der kodierende Bereich und/oder der 5'- und/oder 3'-nicht-translatierte Bereich der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA derart verändert ist, dass er keine destabilisierenden Sequenzelemente enthält, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist. Es ist bekannt, dass beispielsweise in den Sequenzen eukaryotischer mRNAs destabilisierende Sequenzelemente (DSE) auftreten, an welche Signalproteine binden und den enzymatischen Abbau der mRNA *in vivo* regulieren. Daher können zur weiteren Stabilisierung der erfindungsgemäßen modifizierten mRNA gegebenenfalls im für das Protein kodierenden Bereich ein oder mehrere derartige Veränderungen gegenüber dem entsprechenden Bereich der Wildtyp-mRNA vorgenommen werden, so dass dort keine bzw. im wesentlichen keine destabilisierenden Sequenzelemente enthalten sind. Durch derartige Veränderungen können erfindungsgemäß ebenfalls in den nicht-translatierten Bereichen (3'- und/oder 5'-UTR) vorhandene DSE aus der mRNA eliminiert werden.

Derartige destabilisierende Sequenzen sind bspw. AU-reiche Sequenzen ("AURES"), die in 3'-UTR-Abschnitten zahlreicher instabiler mRNA vorkommen (Caput et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670 bis 1674). Die in dem erfindungsgemäßen Gemisch enthaltenen mRNA-Moleküle sind daher vorzugsweise derart gegenüber der Wildtyp-mRNA verändert, dass sie keine derartigen destabilisierenden Sequenzen aufweisen. Dies gilt auch für solche Sequenzmotive, die von möglichen Endonucleasen erkannt werden, bspw. die Sequenz GAACAAG, die im 3' UTR-Segment des für den Transferin-Rezeptor kodierenden Gens enthalten ist (Binder et al., EMBO J. 1994, 13: 1969 bis 1980). Auch diese Sequenzmotive werden bevorzugt in der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches entfernt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches eine 5'-Cap-Struktur auf. Beispiele von Cap-Strukturen, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind m⁷G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A und G(5')ppp(5')G.

Ferner ist es bevorzugt, dass die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches einen Poly(A)-Schwanz, vorzugsweise von mindestens 25 Nukleotiden, stärker bevorzugt von mindestens 50 Nukleotiden, noch stärker bevorzugt von mindestens 70 Nukleotiden, ebenfalls stärker bevorzugt von mindestens 100 Nukleotiden, am stärksten bevorzugt von mindestens 200 Nukleotiden aufweist.

Ebenfalls bevorzugt weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mindestens eine IRES und/oder mindestens eine 5'- und/oder 3'-Stabilisierungssequenz auf. Erfindungsgemäß können demnach in die modifizierte mRNA eine oder mehrere sog. IRES (engl. „internal ribosomal entry side“) eingefügt werden. Eine IRES kann so als alleinige Ribosomen-Bindungsstelle fungieren, sie kann jedoch auch zur Bereitstellung einer mRNA dienen, die mehrere Proteine, Peptide bzw. Polypeptide kodiert, die unabhängig voneinander durch die Ribosomen translatiert werden sollen ("multicistronische mRNA"). Beispiele erfindungsgemäß verwendbarer IRES-Sequenzen sind diejenigen aus Picornaviren (z.B. FMDV), Pestviren (CFFV), Polioviren (PV), Enzephalo-Myocarditis-Viren (ECMV), Maul-und-Klauenseuche-Viren (FMDV), Hepatitis-C-Viren (HCV), Klassisches-Schweinefieber-Viren (CSFV), Murines-Leukoma-Virus (MLV), Simean-Immundefizienz-Viren (SIV) oder Cricket-Paralysis-Viren (CrPV).

Weiterhin bevorzugt weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mindestens eine 5'- und/oder 3'-Stabilisierungssequenz auf. Diese Stabilisierungssequenzen in den 5'- und/oder 3'- nicht-translatierten Bereichen bewirken eine Erhöhung der Halbwertszeit der mRNA im Cytosol. Diese Stabilisierungssequenzen können eine 100%ige Sequenzhomologie zu natürlich vorkommenden Sequenzen, die in Viren, Bakterien und Eukaryoten auftreten, aufweisen, können aber auch teilweise oder vollständig synthetischer Natur sein. Als Beispiel für stabilisierende Sequenzen, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, können die nicht-translatierten Sequenzen (UTR) des β -Globins, bspw. von *Homo sapiens* oder *Xenopus laevis*, genannt werden. Ein anderes Beispiel einer Stabilisierungssequenz weist die allgemeine Formel $(C/U)CCAN_xCCC(U/A)Py_xUC(C/U)CC$ auf, die im 3'UTR der sehr stabilen mRNA enthalten ist, die für α -Globin, α -(I)-Collagen, 15-Lipoxygenase oder für Tyrosin-Hydroxylase kodiert (vgl. Holcik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 2410 bis

2414). Selbstverständlich können derartige Stabilisierungssequenzen einzeln oder in Kombination miteinander als auch in Kombination mit anderen, einem Fachmann bekannten Stabilisierungssequenzen verwendet werden.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mindestens ein Analoges natürlich vorkommender Nukleotide auf. Dieses/diese Analoges/Analoge dient/dienen der weiteren Stabilisierung der modifizierten mRNA, wobei dies auf der Tatsache beruht, dass die in den Zellen vor-
- 10 Nukleotide erkennen. Durch Einfügen von Nukleotid-Analoge in die RNA kann daher der RNA-Abbau erschwert werden, wobei die Auswirkung auf die Translationseffizienz bei Einfügen dieser Analoga, insbesondere in den kodierenden Bereich der mRNA, einen positiven oder negativen Effekt auf die Translationseffizienz haben kann. In einer keineswegs abschließenden Aufzählung können als Beispiele erfindungsgemäß verwendbarer Nukleotidanaloga
- 15 Phosphoramidate, Phosphorthioate, Peptidnukleotide, Methylphosphonate, 7-Deazaguanosin, 5-Methylcytosin und Inosin genannt werden. Die Herstellung derartiger Analoga sind einem Fachmann bspw. aus den US-Patenten 4,373,071, US 4,401,796, US 4,415,732, US 4,458,066, US 4,500,707, US 4,668,777, US 4,973,679, US 5,047,524, US 5,132,418, US 5,153,319, US 5,262,530 und 5,700,642 bekannt. Erfindungsgemäß können
- 20 derartige Analoga in nicht-translatierten und translatierten Bereichen der modifizierten mRNA vorkommen.

- Vorzugsweise kann die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, zusätzlich einen weiteren funktionellen Abschnitt enthalten, der bspw. für ein die Immunantwort förderndes Cy-
- 25 tokin (Monokin, Lymphokin, Interleukin oder Chemokin, wie IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, INF- α , INF- γ , GM-CSF, LT- α oder Wachstumsfaktoren, wie hGH, kodiert.

- 30 Einem Fachmann sind verschiedene Verfahren geläufig, die beschriebenen Modifikationen vorzunehmen. Einige dieser Verfahren wurden bereits in dem obigen Abschnitt zu den Varianten der Erfindung beschrieben. Beispielsweise kann zur Substitution von Codons in der

erfindungsgemäßen modifizierten mRNA im Falle kürzerer kodierender Bereiche (die für biologisch wirksame oder antigene Proteine oder Peptide kodieren) die gesamte mRNA chemisch unter Verwendung von Standardtechniken synthetisiert werden.

- 5 Bevorzugt werden allerdings Substitutionen, Additionen oder Eliminierungen von Basen unter Verwendung einer DNA-Matrize zur Herstellung der modifizierten mRNA mit Hilfe von Techniken der gängigen zielgerichteten Mutagenese eingeführt (siehe z.B. Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3. Aufl., Cold Spring Harbor, NY, 2001). Bei einem solchen Verfahren wird zur Herstellung der mRNA ein
- 10 entsprechendes DNA-Molekül *in vitro* transkribiert. Diese DNA-Matrize besitzt einen geeigneten Promotor, bspw. einen T7 -oder SP6-Promotor, für die *in vitro* Transkription, dem die gewünschte Nukleotidsequenz für die herzustellende mRNA und ein Terminationsignal für die *in vitro* Transkription folgen. Erfindungsgemäß wird das DNA-Molekül, das die Matrize des herzustellenden RNA-Konstrukts bildet, durch fermentative Vermehrung und anschlie-
- 15 bende Isolierung als Teil eines in Bakterien replizierbaren Plasmids hergestellt. Als für die vorliegende Erfindung geeignete Plasmide können bspw. die Plasmide pT7Ts (GenBank-Zugriffsnummer U26404; Lai et al., Development 1995, 121: 2349 bis 2360), pGEM®-Reihe, bspw. pGEM®-1 (GenBank-Zugriffsnummer X65300; von Promega) und pSP64 (GenBank-Zugriffsnummer X65327) genannt werden; vgl. auch Mezei und Storts, Purification of PCR
- 20 Products, in: Griffin und Griffin (Hrsg.), PCR Technology: Current Innovation, CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.

- Es kann so unter Verwendung kurzer synthetischer DNA-Oligonukleotide, die an den entstehenden Schnittstellen kurze einzelsträngige Übergänge aufweisen, oder durch chemische
- 25 Synthese hergestellte Gene die gewünschte Nukleotidsequenz nach einem Fachmann geläufigen molekularbiologischen Methoden in ein geeignetes Plasmid cloniert werden (vgl. Maniatis et al., supra). Das DNA-Molekül wird dann aus dem Plasmid, in welchem es in einfacher oder mehrfacher Kopie vorliegen kann, durch Verdauung mit Restriktionsendonukleasen ausgeschnitten.

30

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mit mindestens einem kationischen oder polykationischen

Agens komplexiert oder kondensiert ist. Bevorzugt handelt es sich bei einem solchen kationischen oder polykationischen Agens um ein Agens, das aus der Gruppe bestehend aus Protamin, Poly-L-Lysin, Poly-L-Arginin und Histonen ausgewählt ist.

5 Durch diese Modifikation der erfindungsgemäßen mRNA kann der wirksame Transfer der modifizierten mRNA in die zu behandelnden Zellen bzw. das zu behandelnde Gewebe bzw. den zu behandelnden Organismus dadurch verbessert werden, dass die modifizierte mRNA mit einem kationischen Peptid oder Protein assoziiert oder daran gebunden ist. Insbesondere ist dabei die Verwendung von Protamin als polykationisches, Nukleinsäure-bindendes Protein
10 besonders wirksam. Die Verwendung anderer kationischer Peptide oder Proteine, wie Poly-L-Lysin oder Histonen, ist selbstverständlich ebenfalls möglich. Diese Vorgehensweise zur Stabilisierung der modifizierten mRNA wird beispielsweise in EP-A-1083232 beschrieben, deren diesbezüglicher Offenbarungsgehalt in die vorliegende Erfindung vollumfänglich eingeschlossen ist.

15

Die vorstehend beschriebenen, sämtlichen Modifikationen der mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches können im Sinne der Erfindung einzeln oder in Kombinationen miteinander auftreten.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein erfindungsgemäßes Gemisch zur Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzung.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein erfindungsgemäßes Gemisch enthält sowie pharmazeutisch geeignete
25 Hilfs- und/oder Trägerstoffe. Damit wird erfindungsgemäß auch eine Kombination der erfindungsgemäßen mRNAs mit pharmazeutisch akzeptablen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen offenbart. Entsprechende Herstellungswege sind bei „Remington's Pharmaceutical Sciences“ (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) offenbart, das Bestandteil der Offenbarung der vorliegenden Erfindung ist. Vorzugsweise enthält die pharmazeutische Zusammensetzung der
30 vorliegenden Erfindung zusätzlich mindestens einen RNase-Inhibitor, vorzugsweise RNasin.

Für die parenterale Verabreichung kommen als Trägerstoffe bspw. steriles Wasser, sterile Kochsalzlösungen, Polyalkylenglykole, hydrogenierte Naphthalen und insbesondere biokompatible Lactidpolymere, Lactid/Glycolidcopolymer oder Polyoxyethylen-/Polyoxypropylen-copolymere in Betracht. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können Füllsubstanzen oder Substanzen, wie Lactose, Mannitol, Substanzen zur kovalenten Anknüpfung von Polymeren, wie z.B. Polyethylenglykol, an erfindungsgemäße Inhibitoren, Komplexierung mit Metallionen oder Einschluß von Materialien in oder auf besondere Präparationen von Polymerverbindungen, wie z.B. Polylactat, Polyglykolsäure, Hydrogel oder auf Liposomen, Mikroemulsion, Micellen, unilamellare oder multilamellare Vesikel, Erythrozyten-Fragmente oder Sphäroplasten, enthalten. Die jeweiligen Ausführungsformen der pharmazeutischen Zusammensetzung werden abhängig vom physikalischen Verhalten, beispielsweise in Hinblick auf die Löslichkeit, die Stabilität, Bioverfügbarkeit oder Abbaubarkeit gewählt. Kontrollierte oder konstante Freisetzung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkomponente in der Zusammensetzung schließt Formulierungen auf der Basis lipophiler Depots ein (z.B. Fettsäuren, Wachse oder Öle). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden auch Beschichtungen erfindungsgemäßer Substanzen oder Zusammensetzungen, enthaltend solche Substanzen, nämlich Beschichtungen mit Polymeren offenbart (z.B. Poloxamere oder Poloxamine). Weiterhin können erfindungsgemäßen Substanzen bzw. Zusammensetzungen protektive Beschichtungen, z.B. Proteaseinhibitoren oder Permeabilitätsverstärker, aufweisen.

Bevorzugte Träger sind typischerweise wässrige Trägermaterialien, wobei Wasser zur Injektion (WFI) oder Wasser, gepuffert mit Phosphat, Citrat oder Acetat usw. verwendet wird, und der pH typischerweise auf 5,0 bis 8,0, vorzugsweise 6,0 bis 7,0, eingestellt wird. Der Träger bzw. das Vehikel wird zusätzlich vorzugsweise Salzbestandteile enthalten, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder andere Komponenten, welche die Lösung bspw. isotonisch machen.

Weiterhin kann der Träger neben den vorstehend genannten Bestandteilen zusätzliche Komponenten, wie humanes Serumalbumin (HSA), Polysorbat 80, Zucker oder Aminosäuren, enthalten.

Die Art und Weise der Verabreichung und die Dosierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung hängen von der zu behandelnden Erkrankung und deren Fortschrittsstadium, wie auch dem Körpergewicht, dem Alter und dem Geschlecht des Patienten ab. Die Konzentration der modifizierten mRNA in derartigen Formulierungen kann daher

innerhalb eines weiten Bereichs von 1 µg bis 100 mg/ml variieren. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise parenteral, bspw. intravenös, intraarteriell, subkutan, intramuskulär, dem Patienten verabreicht. Ebenso ist es möglich, die pharmazeutische Zusammensetzung topisch oder oral zu verabreichen.

5

Konsequenterweise ist von der vorliegenden Erfindung ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Krebs- bzw. Tumorerkrankungen bzw. eine Vakzinierung zur Prävention der vorstehend genannten Erkrankungen bereitgestellt, welches das Verabreichen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Patienten, insbesondere einen Menschen, umfasst.

10

Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, dass die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung weiterhin ein oder mehrere Adjuvant/Adjuvantien enthält. Hierdurch kann eine Erhöhung der Immunogenizität der pharmazeutischen Zusammensetzung bewirkt werden. Unter "Adjuvans" ist erfindungsgemäß jede chemische oder biologische Verbindung zu verstehen, die eine spezifische Immunantwort begünstigt. In Abhängigkeit der verschiedenen Arten von Adjuvantien können diesbezüglich verschiedene Mechanismen in Betracht kommen. Bspw. bilden Verbindungen, die eine Endocytose der in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltenen modifizierten mRNA durch dendritische Zellen (DC) fördern, eine erste Klasse von verwendbaren Adjuvantien. Andere Verbindungen, welche die Reifung der DC erlauben, bspw. Lipopolysaccharide, TNF-α oder CD40-Ligand, sind eine weitere Klasse geeigneter Adjuvantien. Allgemein kann jedes das Immunsystem beeinflussende Agens von der Art eines "Gefahrsignals" (LPS, GP96, Oligonucleotide mit dem CpG-Motiv) oder Cytokine, wie GM-CSF, als Adjuvans verwendet werden, welche es erlauben, eine Immunantwort gegen ein Antigen, das durch die modifizierte mRNA kodiert wird, zu erhöhen und/oder gerichtet zu beeinflussen. Insbesondere sind dabei die vorstehend genannten Cytokine bevorzugt. Weitere bekannte Adjuvantien sind Aluminiumhydroxid, das Freud'sche Adjuvans sowie die vorstehend genannten stabilisierenden kationischen Peptide bzw. Polypeptide, wie Protamin. Des weiteren sind Lipopeptide, wie Pam3Cys, ebenfalls besonders geeignet, um als Adjuvantien in der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eingesetzt zu werden; vgl. Deres et al, Nature 1989, 342: 561-564.

15

20

25

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Gemisches, das die folgenden Schritte umfaßt:

- a. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein Antigen aus einem Tumor,
- 5 b. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein immunogenes Protein,
- c. Degradation der Template-DNA mit geeigneten Mitteln,
- d. Isolierung der in den Schritten a. und b. erhaltenen mRNA mit geeigneten Mitteln,
- e. Mischen der in Schritt d. isolierten mRNAs.

10

Vorgehensweisen zur *in vitro* Transkription wurden bereits vorstehend beschrieben und sind im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. Maniatis et al., supra). Erfindungsgemäß verwendbare Antigene aus einem Tumor sowie immunogene Proteine wurden ebenfalls vorstehend beschrieben. Die Degradation der Template-DNA in Schritt c. kann vorzugsweise durch eine (im Stand der Technik wohlbekannte) DNase- Behandlung erfolgen. Die Isolierung der mRNA kann durch vorzugsweise mehrere aufeinanderfolgende Präzipitations- und/oder Ex-

15 traktionsprozesse erfolgen. Hierbei kommt beispielsweise eine LiCl-Präzipitation, eine Ethanol/NaCl-Präzipitation und eine Phenol/Chloroform-Extraktion in Betracht. Weitere Verfahren sind dem Fachmann gut bekannt. Ferner kann sich eine weitergehende Aufreinigung

20 mittels Chromatographie anschließen. Die isolierten mRNAs können zum Mischen vorzugsweise in Wasser, ebenfalls bevorzugt bei gleichen Konzentrationen, vorliegen. Es können jedoch auch unterschiedliche Konzentrationen gewählt werden. Geeignete Bedingungen und Konzentrationen unter denen die mRNAs vorteilhaft gemischt werden können sind dem Fachmann ebenfalls gut bekannt.

25

Es ist weiterhin bevorzugt, dass die isolierte und/oder gemischte mRNA in wässrigen Lösungsmittel vorliegt. Hierbei kann es sich beispielsweise um PBS handeln. PBS kann hierbei je nach Geeignetheit in verschiedenen Konzentrationen vorliegen, z.B. 1 x PBS oder 10 x PBS. Weiterhin kann es sich um isotonische Kochsalzlösung handeln, die auch mit HEPES gepuffert sein kann. Besonders bevorzugt ist allerdings die Verwendung von Ringer-Lactat-Lösung

30 (Fa. Fresenius). Bei Verwendung von Ringer-Lactat-Lösung als Puffer wurde von den Erfindern erstmals eine gegenüber dem Stand der Technik 5-fach höhere Effektivität erzielt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines erfindungsgemäßen Gemisches und/oder einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem
5 Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und Blastomen. Bei Tumorerkrankungen kodiert die erfindungsgemäße für ein Tumorantigen kodierende mRNA vorzugsweise für ein tumorspezifisches Oberflächenantigen (TSSA).
10

Ein ebenfalls weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines erfindungsgemäßen Gemisches zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und Blastomen. Bei Tumorerkrankungen kodiert die erfindungsgemäße für ein Tumorantigen kodierende mRNA vorzugsweise für ein tumorspezifisches Oberflächenantigen (TSSA). Der
15 Begriff „Arzneimittel“ und der Begriff „pharmazeutische Zusammensetzung“ sind erfindungsgemäß synonym zu verstehen.
20

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand von Figuren und Beispielen weiter illustriert, ohne dass diese dazu gedacht sind, die Gegenstände der vorliegenden Erfindung
25 hierauf zu beschränken.

Figuren:

In den nachfolgenden Figuren 1 bis 13, die RNA-Nukleinsäuresequenzen darstellen, ist das
30 Start-Codon und gegebenenfalls auch das Stop-Codon jeweils in Fettdruck-Buchstaben angegeben. Grau unterlegt sind die Sequenzabschnitte, die die nicht translatierte Region (untrans-

lated region, UTR) des humanen alpha-globin Gens betreffen, welches die mRNA stabilisiert und ferner die Translation der mRNA erhöht.

- 5 Figur 1 zeigt die Melan A- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 2 zeigt die Tyrosinase- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 3 zeigt die MAGE A1- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- 10 Figur 4 zeigt die MAGE A6- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 5 zeigt die Survivin- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 6 zeigt die HER-2/neu- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- 15 Figur 7 zeigt die CEA - α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 8 zeigt die Mucin1- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- 20 Figur 9 zeigt die GP100- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 10 zeigt die β g -FLUWT- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz. Es handelt sich um
 die Nukleinsäuresequenz einer Varianten – eine Punktmutation enthaltend –
 des Influenza A/Hong Kong/1/68 Matrixprotein. Accession number
 25 AF348197
- Figur 11 zeigt die β g-FLUGC rich- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz. Es handelt sich
 um die GC-angereicherte Nukleinsäuresequenz, die für ein Protein kodiert,
 das identisch zu dem Influenza A/PR/8/34 Matrixprotein, Accession number
 30 V01099, ist.

Figur 12 zeigt die HBS- α gA₇₀ RNA-Nukleinsäuresequenz

Die vorgenannten in den Figuren dargestellten RNA-Sequenzen enthalten sowohl den codierenden Bereich als auch weitere Sequenzen am 5'- und am 3'-Terminus. Am 3'-Terminus können bspw., wie in den Figuren dargestellt, Kozak-Sequenzen bzw. Ribosomen-Bindungssequenzen vorliegen. Am 5'-Terminus kann eine Poly-A-Sequenz, bspw. aus einem Globin-Gen (α oder β), vorliegen. Bei den vorgenannten Sequenzen wurde jeweils die nicht translatierte α -Globin-Sequenz flankierend am 5'- und am 3'-Ende die codierenden Bereiche der bezeichneten Gene angefügt.

Figur 13 zeigt die Auswirkung der Verwendung verschiedenen Puffer auf die Expression von mRNA. Hierzu wurden verschiedenen Mäusen verschiedene Injektionsansätze (enthaltend mRNA, kodierend für Luziferase, und jeweils unterschiedliche Puffer) ins Ohr injiziert und die Expressionsrate durch Messung der Luziferaseaktivität mittels Lichtemission bestimmt. Die genaue Versuchsdurchführung wird im nachfolgenden Beispiel 2 erläutert. Die Messungen wurden alle 15 Sekunden für 45 Sekunden vorgenommen. Entsprechend sind die Werte in Fig. 13 auf der x-Achse in jeweils drei Säulen für jeden der Puffer dargestellt. Auf der Y-Achse ist die Expressionsrate in NLU/sec. Maus wiedergegeben. Wie zu erkennen ist, liegt die Expressionsrate des Injektionsansatzes, der Ringer-Lactat-Lösung als Puffer enthält, extrem höher als bei den anderen verwendeten Puffersystemen.

Figur 14: In Figur 14 ist der Verlauf des klinischen Versuchs dargestellt. Hierbei sind zwei verschiedene Versuchsanordnungen gezeigt (I (obere Tabelle), II (untere Tabelle)). W (=Wochen). Nach der ersten Versuchsanordnung wurde zunächst alle zwei Wochen injiziert, später im Abstand von 4 Wochen (X indiziert Verabreichung). Nach der zweiten Versuchsanordnung wurde 2x in den ersten beiden Wochen injiziert, dann alle 4 Wochen. Die Injektionen (jeweils identisch in den beiden Versuchsanordnungen) wurden den Patienten der beiden Versuchsanordnungen jeweils parallel intradermal in das linke und rechte Bein verabreicht. Die injizierten Lösungen enthielten bei beiden Versuchsan-

ordnungen ein erfindungsgemäßes RNA-Gemisch, das sich aus Tumorantigen-RNA (Survivin, CEA, Mucin-1, Her-2/neu, MAGE-A1) und viraler Antigen-RNA (Influenza matrix GC rich, HBS) in gleichen absoluten Mengen zusammensetzt. Die verabreichten Tumorantigen-RNAs entsprachen den in den Figuren 3 (MAGE-A1), 5 (Survivin), 6 (HER2 neu) und 7 (CEA) bzw. 8 (Mucin1) dargestellten Sequenzen. Das verabreichte virale Antigen HBS entsprach der Sequenz in Figur 12 und das weitere virale Antigen der in Figur 11 dargestellten FLU-GC rich Sequenz. Bei letzterer handelt es sich um die einzige im verabreichten Gemisch enthaltene G/C optimierte Sequenz. Insgesamt wurden 200 µg RNA der vorbezeichneten Antigene in 300 µl Ringer-Laktatlösung aufgelöst. Den Patienten wurden hiervon ca. 100 µl der Lösung (pro Injektion) in das linke bzw. rechte Bein verabreicht. Die restliche Lösung verblieb in der Injektionsspritze. Jeweils einen Tag nach der Verabreichung des RNA-Gemisches wurde den Patienten GM-CSF, ebenfalls intradermal in das Bein, verabreicht.

Die Darstellung des Agarose-Gels zeigt die Banden der acht verschiedenen RNA-Antigene im erfindungsgemäßen Gemisch.

Figur 15 : Figur 15 zeigt die Versuchsanordnung 1 (Arm 1) mit insgesamt 16 behandelten Patienten, die an malignen Erkrankungen leiden (RCC: Nierenzellcarcinom, Ovarialkarzinom oder Brustkrebs) bzw. (Arm 2) 11 Patienten mit RCC oder colorektalem Carcinom. Es handelt sich jeweils um die Angabe der Primärtumore. Die Patienten zeigen allerdings auch metastasierende Sekundärtumore. Die Patienten wurden einer Computertomographie unterzogen (CT-Scan). Auf diese Weise wurde der Status der Patienten (S: stabil, P: progressiv oder R: regressiv) ermittelt.

Figur 16 : Figur 16 zeigt die intrazelluläre Cytokin-Anfärbung. Es wurde die zelluläre Immunantwort über FACS Analyse ausgewertet. Nach verschiedenen Zeitpunkten (T) wurden die Blutzellen geerntet und eingefroren. Nach T 8 werden alle Proben ausgewertet, indem die IFN-gamma-Sekretion analysiert und als Aktivierungsmarker für eine CD4-T-Zell-Antwort oder CD8-T-Zell-

Antwort angesehen wurde. Der verabreichte erfindungsgemäße RNA-Cocktail wurde hierbei getrennt nach Stimulatoren (Flu und HBS) oder Tumorantigenen (der Rest) untersucht.

- 5 Figur 17 : In den Auftragungen von Figur 17 wird der Verlauf der gemessenen Zellzahlen für CD4- bzw. CD8-Zellen bei drei verschiedenen Patienten dargestellt. Die Auftragungen zeigen die Korrelation der biochemischen Befunde (siehe Beispiel 4) und der klinischen Ergebnisse beim Patienten. Beim Patienten 1 zeigte sich klinische Stabilität zu allen Zeitpunkten, zu denen CT-Scans (vor
10 Behandlung und jeweils vierteljährlich danach) aufgenommen wurden (SSSS). Patient 2 (Pat2) hingegen wies zum Zeitpunkt des letzten CT-Scans einen progressiven Krankheitsverlauf auf (SSSP). Progressiver Krankheitsverlauf korreliert mit geringeren CD4- bzw. CD8-Zelltitern. Aufgetragen sind % der Interferon-gamma-positiven Zellen pro Patient.
- 15 Figur 18 : Figur 18 zeigt Darstellungen aus CT-Scans, wobei die Lunge des Patienten vor (links) bzw. nach (rechts) Vakzinierung mit dem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch dargestellt ist. Wie durch die Tumorgöße (siehe Pfeile) dieses Sekundärtumors in der Lunge dargestellt, hat sich diese bei den Patienten nach
20 6-monatiger Behandlung signifikant verkleinert.

- Die Figuren 19 bis 81 stellen RNA-Sequenzen von verschiedenen, jeweils bezeichneten Genen dar, die in Hinblick auf deren jeweiligen G/C-Gehalt sequenzoptimiert wurden. Die Sequenzoptimierung erfolgte nach dem in der veröffentlichten Patentanmeldung WO
25 2002/098443 beschriebenen Verfahren, d.h. die Sequenzen weisen – ohne zu einer Veränderung des hierdurch jeweils codierten Proteins zu führen – einen maximalen G/C-Gehalt auf, wodurch eine Stabilisierung der RNA erreicht wird. Alle Sequenzen der Figuren 19 bis 81 (welche nur den codierenden Bereich darstellen) können in einem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch, bevorzugt unter Modifizierung am 3'- und oder 5'-Terminus (bspw. unter Hinzufü-
30 gung einer Kozak-Sequenz oder eines Poly-Schwanzes oder einer Ribosomen-Bindungsstelle), enthalten sein.

Beispiele:**Beispiel 1: Herstellung des erfindungsgemäßen Gemisches**

5

Die mRNA wurde durch *in vitro* Transkription geeigneter Template-DNA und anschliessender Extraktion und Aufreinigung der mRNA erhalten. Hierzu können Standardverfahren verwendet, die im Stand der Technik zahlreich beschrieben werden und dem Fachmann geläufig sind. Beispielsweise Maniatis et al. (2001), Molecular Cloning: Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press. Gleiches gilt auch für die Sequenzierung der mRNA, die sich der (nachfolgend beschriebenen) Aufreinigung der mRNA anschloss. Hier wurde insbesondere das NBLAST-Programm verwendet, wie bereits oben beschrieben.

10

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Gemische erfolgte generell gemäß nachfolgender Vorgehensweise:

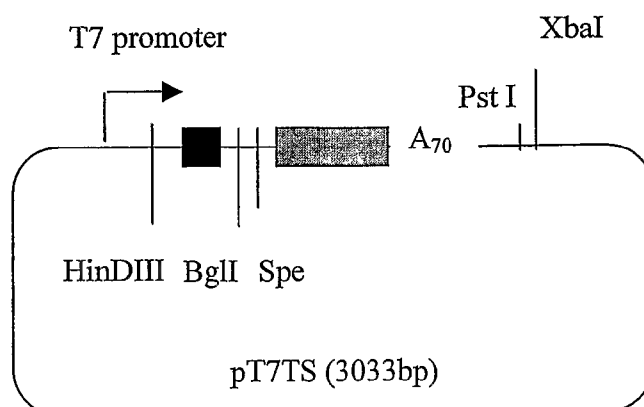
15

1. Vektor

Die Gene, welche für die in den jeweiligen Gemischen eingesetzten mRNAs kodieren, wurden in den Plasmidvektor pT7TS eingeführt. pT7TS enthält nicht translatierte Regionen des alpha- oder des beta-Globingens sowie einen polyA-Schwanz von 70 Nukleotiden:

20

25





Xenopus β -globin 5' Untranslated region:
GCTTGTTCTTTTGCAGAAAGCTCAGAATAAACGCTCAACTTTGGC

5



Xenopus β -Globin 3' nicht translatierte Region ("Untranslated region"):
GACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCC-
GAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAA-
AATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAA-
AAGAAAGTT TCTTCACATTCTA
oder
human α -Globin nicht translatierte Region: CTAGTGACTGA-
TAGCCCGCTGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACC

10

Abbildung: Graphik des Plasmidvektors pT7TS

Es wurden Plasmide hoher Reinheit mit dem Qiagen Endo-free Maxiprep Kit oder mit dem Machery-Nagel GigaPrep Kit erhalten. Die Sequenz des Vektors wurde über eine
15 Doppelstrang-Sequenzierung vom T7 Promotor bis zur PstI- oder XbaI-Stelle kontrolliert und dokumentiert. Plasmide, deren einklonierte Gensequenz korrekt und ohne Mutationen ist, wurden für die *in vitro* Transkription benutzt.

2. Gene

20 Die Gene, welche für erfindungsgemäßen Gemische eingesetzten mRNAs kodieren, wurden mittels PCR amplifiziert oder aus den (oben beschriebenen) Plasmiden extrahiert. Für die erfindungsgemäßen „carcinoma“- bzw. „meloma“- bzw. „AML“-Gemische wurden folgende Konstrukte eingesetzt:

25 HBS (Accession number E00121):

Plasmid-Fragment HindIII/ NsiI blunt (= mit stumpfem Ende) in T7TS HindIII/SpeI blunt

FLUWT (Accession number AF348197):

Plasmid-Fragment SpeI blunt in T7TS BglII blunt/SpeI blunt

30

FLUGC-reich kodiert für ein Matrix M1 Protein, das 60%, vorzugsweise 65%, stärker beborzugt 70%, ebenfalls stärker bevorzugt 80%, ebenfalls stärker bevorzugt 85%, am stärksten bevorzugt 90% Sequenzhomologie zu dem Protein mit der Accession number V01099: Plasmid-Fragment BglII/SpeI in T7TS BglII/SpeI

5

GP100 (Accession number M77348):

PCR-Fragment SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

MAGE-A1 (Accession number M77481):

10

Plasmid-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

MAGE-A6 (Accession number: NM_005363):

PCR-Fragment SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

15

Her2/neu (Accession number: M11730):

PCR-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

Tyrosinase (Accession number: NM_000372):

Plasmid-Fragment EcoRI blunt in T7TS HindIII blunt/SpeI blunt

20

Melan-A (Accession number: NM_005511):

Plasmid-Fragment NotI blunt in T7TS HindIII blunt/SpeI blunt

CEA (Accession number: NM_004363):

25

PCR-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

CMV pp65 (Accession number: M15120):

PCR-Fragment BamHI/SpeI in T7TS BglII/SpeI

30

Tert (Accession number: NM_003219):

PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

WT1 (Accession number: NM_000378):

Plasmid fragment EcoRV/KpnI blunt in T7TS HindIII blunt/SpeI blunt

PR3 (Accession number: NM_002777):

5 Plasmid fragment EcoR1 blunt/XbaI in T7TS HindIII blunt/SpeI

PRAME (Accession number: NM_006115):

Plasmid fragment BamHI blunt/XbaI in T7TS HindIII blunt/SpeI

10 Survivin (Accession number AF077350):

PCR-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

Mucin1 (Accession number NM_002456):

Plasmid-Fragment: SacI blunt/BamHI in T7TS HindIII blunt/BglII

15

Tenascin (Accession number X78565):

PCR fragment BglII blunt/SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

EGFR1 (Accession number AF288738):

20 PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/Spe I

Sox9 (Accession number Z46629):

PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

25 Sec61G (Accession number NM_014302):

PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

PTRZ1 (Accession number NM_002851):

PCR fragment EcoRV/SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

30

3. *in vitro* Transkription

3.1. Herstellung Protein-freier DNA

500 µg von jedem der vorbeschriebenen Plasmide wurden in einem Volumen von 2,5 ml durch einen Verdau mit dem Restriktionsenzym PstI oder XbaI in einem 15 ml Falcon Röhrchen linearisiert. Dieses geschnittene DNA-Konstrukt wurde in die RNA Produktionseinheit überführt. 2,5 ml einer Mischung aus Phenol/Chloroform/Isoamylalkohol wurde zu der linearisierten DNA zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde für 2 Minuten gevortext und für 5 Minuten bei 4.000 rpm zentrifugiert. Die wässrig Phase wurde abgehoben und mit 1,75 ml 2-Propanol in einem 15 ml Falcon Röhrchen vermischt. Dieses Gefäß wurde 30 Minuten bei 4.000 rpm zentrifugiert, der Überstand verworfen und 5 ml von 75% Ethanol zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde für 10 Minuten bei 4.000 rpm zentrifugiert und der Ethanol wurde entfernt. Das Gefäß wurde nochmals für 2 Minuten zentrifugiert und die Reste des Ethanols wurden mit einer Mikroliter-Pipettenspitze entfernt. Das DNA Pellet wurde dann in 500 µl RNase-freien Wasser aufgelöst (1 µg/µl).

3.2. enzymatische mRNA-Synthese

Materialien:

- T7 Polymerase: aufgereinigt aus einem *E.coli*-Stamm, der ein Plasmid mit dem Gen für die Polymerase enthält. Diese RNA-Polymerase verwendet als Substrat nur T7 Phagen-Promotor-Sequenzen (Fa. Fermentas),
- NTPs: chemisch synthetisiert und über HPLC aufgereinigt. Reinheit über 96% (Fa. Fermentas),
- CAP Analogon: chemisch synthetisiert und über HPLC aufgereinigt. Reinheit über 90% (Fa. Trilink),
- RNase Inhibitor: Rnasin, Injectable grade, rekombinant hergestellt (*E.coli*) (Fa. Fermentas),

- DNase: Vertrieb als Medikament über Apotheken als Pulmozym® (dornase alfa) (Fa. Roche).

In ein 15 ml Falcon Röhrchen wird folgendes Reaktionsmix pipettiert:

- 5 100 µg linearisierte proteinfreie DNA,
400 µl 5x Puffer (Tris-HCl pH 7.5, MgCl₂, Spermidin, DTT, Inorganische Pyrophosphatase 25 U),
20 µl Ribonuclease Inhibitor (rekombinant, 40 U/µl);
80 µl rNTP-Mix (ATP, CTP, UTP 100mM) , 29µl GTP (100 mM);
10 116 µl Cap Analog (100 mM);
50 µl T7 RNA Polymerase (200 U/µl) ;
1045 µl RNase-freies Wasser.

Das Gesamtvolumen betrug 2 ml und wurde für 2 Stunden bei 37 °C im Heizblock inkubiert.

- 15 Danach wurden 300 µl DNase: Pulmozyme™ (1 U/µl) zugegeben und die Mischung wurde für weitere 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Hierbei wurde das DNA-Template enzymatisch abgebaut.

5. Aufreinigung der mRNAs

20

5.1. LiCl-Präzipitation (Lithium-Chlorid/Ethanol-fällung)

Bezogen auf 20-40 µg RNA wurde diese folgendermaßen durchgeführt:

LiCl-Fällung 25 µl LiCl-Lösung [8M]

- 30 µl WFI („water for injection“, Wasser zur Injektion) wurden zu dem Transkriptionsansatz
25 (20 µl) gegeben und vorsichtig gemischt. In das Reaktionsgefäß wurden 25 µl LiCl-Lösung zugegeben und die Lösungen mindestens 10 Sekunden gevortext. Der Ansatz wurde bei –20°C für mindestens 1 Stunde inkubiert. Das verschlossene Gefäß wurde anschließend bei 4°C mit 4.000 rpm für 30 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen.

Waschen

- 30 Es wurden 5 µl 75%iger Ethanol zu jedem Pellet zugegeben (unter der Sicherheitswerkbank). Die verschlossenen Gefäße wurden 20 Minuten bei 4°C mit 4.000 rpm zentrifugiert. Der Ü-

berstand wurde verworfen (unter der Sicherheitswerkbank) und es wurde nochmals 2 Minuten bei 4°C mit 4.000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig mit einer Pipette entfernt (unter der Sicherheitswerkbank). Danach wurde das Pellet ca. 1 Stunde getrocknet (unter der Sicherheitswerkbank).

5 Resuspension

Zu den gut getrockneten Pellets wurden je 10 µl WFI gegeben (unter der Sicherheitswerkbank). Das jeweilige Pellet wurde sodann in einem Schüttelgerät über Nacht bei 4°C gelöst.

5.2. Endreinigung

- 10 Die Endreinigung erfolgte durch Phenol-Chloroform-Extraktion. Sie kann ebenfalls mittels Anionenaustauschchromatographie erfolgen (z.B. MEGAclean™ von Fa. Ambion oder Rneasy von Fa. Qiagen). Nach dieser Aufreinigung der mRNA, wurde die RNA gegen Isopropanol und NaCl präzipitiert (1 M NaCl 1:10, Isopropanol 1:1, gevortext, 30' bei 4.000 rpm und 4 °C zentrifugiert und das Pellet wurde mit 75% Ethanol gewaschen). Die
- 15 mittels Phenol-Chloroform-Extraktion aufgereinigte RNA wurde in RNase freiem Wasser gelöst und mindestens 12 Stunden bei 4 °C inkubiert. Die Konzentration jeder mRNA wurde bei OD₂₆₀ Absorption gemessen. (Die Chlorophorm-Phenol-Extraktion erfolgte nach Sambrook J., Fritsch E.F., and Maniatis T., in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, Vol. 1,2,3 (1989)).

20

6. Mischen der mRNAs

Die aufgereinigten mRNAs wurden in der für das jeweilige erfindungsgemäße mRNA Gemisch gewünschten Zusammensetzung gemischt.

- Es wurden gleiche Mengen von jeder in dem jeweiligen erfindungsgemäßen Gemisch enthaltenen mRNA gemischt und die Lösung wurde durch Gefriertrocknen oder durch Alkohol-Präzipitation (Isopropanol oder Ethanol mit NaCl) lyophilisiert. Das Pellet wurde in RNase-
- 25 freiem Wasser mit einer Konzentration von 5 mg/ml resuspendiert.

- Nachfolgend wurde diese Lösung je nach Bedarf mit einem Puffer verdünnt. Bevorzugt verwendete Puffer hierfür waren:
- 30

Ringer-Lactat-Lösung (Fresenius) oder PBS (Phosphat gepufferte Saline) oder isotonischer Kochsalzlösung, welche auch durch HEPES gepuffert werden kann.

Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass den Erfindern mit der Ringer-Lactat-Lösung als
5 verwendetem Puffer eine 5-fach höhere Effektivität erzielt wurde, als mit allen anderen verwendeten Puffern. Solche Werte sind im Stand der Technik bislang nicht bekannt. Nähere Daten hierzu ergeben sich aus Beispiel 2 (s. unten)

Die Verdünnungen wurden bis zu einer finalen Konzentration für die Injektion (ca. 0,6 µg/µl
10 RNA, es wurde eine Variationsbreite von 0,1 µg/µl bis zu 10 µg/µl verwendet, bevorzugt wurde die Konzentration auf 0,6 oder 0,8 oder 1 µg/µl eingestellt) vorgenommen. Das Gemisch wurde je nach Bedarf mit stabilisierenden kationischen Agenzien, wie z. B. Protamin, versetzt (ca. 0,12 µg/µl, es wurde eine Variationsbreite von 0,01 µg/µl bis zu 10 µg/µl verwendet, bevorzugt wurde die Konzentration auf 0,12 oder 0,16 oder 0,2 µg/µl eingestellt).
15 Das Gemisch wurde bei -20 bis -80 °C stabil aufbewahrt, ggf. wurde es vor einer Injektion für kürzere Zeit auch bei Raumtemperatur 4 °C bis vor Injektion aufbewahrt.

20

Beispiel 2: Auswirkung verschiedener Puffer auf die Expressionsrate

Um die Effektivität verschiedener Puffer zu testen, wurde folgendes Experiment durchgeführt:

25 Es wurden mehreren Mäusen jeweils gleiche Mengen an mRNA, die für Luziferase aus *Photinus pyralis* kodiert, ins Ohr injiziert, wobei die mRNA in getrennten Versuchsansätzen in verschiedenen Puffern (s. Beispiel 1) aufgenommen war. Die Injektionsansätze pro Ohr enthielten die folgenden Zusammensetzungen:

30 Injektionsansatz mit Ringer-Lactat-Lösung

20µl 1mg/ml mRNA

80µl 1 x Ringer Lactat (#2620521, Fa. Fresenius-Kabi)

Injektionsansatz mit PBS

- 20µl 1mg/ml mRNA
50µl 2 x PBS (Standard-Lösung)
5 30µl Wasser (H₂O)

Injektionsansatz mit HEPES/NaCl

- 20µl 1mg/ml mRNA
50µl 2 x Puffer (20mM Hepes, pH 7,4, 300 mM NaCl)
10 30µl Wasser (H₂O)

- Die Mäuse wurden 15 Stunden nach der Injektion durch cervicale Dislokation getötet. Die Ohren wurden entfernt, rasiert, unter Stickstoff zerkleinert und anschliessend in Lysepuffer (25 mM TrisHCl pH 7,5, 2 mM EDTA, 10% Glycerol, 1% Triton X-100; frische Zugabe von
- 15 DTT auf 2 mM und PMSF auf 1 mM) homogenisiert. Die Homogenisierung erfolgte auf Eis. Nachfolgend wurde das Homogenisat bei 4 °C für 10 Min bei maximaler Umdrehung in einer Mikrozentrifuge (Microfuge) zentrifugiert. Der Überstand wurde danach abgenommen, das Lysat aliquotiert und bei –80°C gelagert.
- 20 Der Nachweis der Luziferaseaktivität wurde anhand eines Standardverfahren durchgeführt („Luciferase Reporter Gene Assay, constant light signal Chemilumineszenz-Assay zur quantitativen Bestimmung der Luciferase-Aktivität in transfizierten Zellen“, optimiert für den Gebrauch mit Luminometern, Fa. Roche, Best. Nr. 1 897 667). Zusammengefasst, erfolgte die – jeweils doppelt durchgeführte - Bestimmung der Luziferaseaktivität durch die Messung
- 25 der Lichtemission von 50 µl Lysat nach Zugabe von 300 µl Messpuffer (25 mM Glycylglycin pH 7,8, 15 mM Magnesiumsulfat, 5 mM ATP (frisch zugegeben)) und 100 µl Luciferin (250 µM in Wasser) als Substrat. Die Messungen erfolgten gegen eine leere Platte (LP) und gegen mRNA, kodierend für lacZ in PBS („lacZ mRNA“) als Negativkontrollen. Im Ergebnis (s. Figur 13) ergibt sich eine bei weitem höhere Expression von Luziferase, wenn die Luziferase
- 30 mRNA in der Ringer-Lactat-Lösung aufgenommen wurde, im Vergleich zu den Injektionsansätzen, in denen die Luziferase mRNA in PBS oder in HEPES/NaCl-Puffer aufgenommen wurde.

Beispiel 3: Stabilisierung der mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches

5 Als eine beispielhafte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Gemisches wurde die Nukleinsäuresequenz des codierenden Bereichs der in dem Gemisch enthaltenen mRNAs bezüglich ihres G/C-Gehalts optimiert. Zur Ermittlung der Sequenz einer erfindungsgemäß modifizierten mRNA wurde das bereits oben erwähnte, und in der WO 02/098443 beschriebene, Computerprogramm verwendet, das mit Hilfe des genetischen Codes bzw. dessen degenerativer Natur die Nucleotid-Sequenz einer beliebigen mRNA derart modifiziert, dass sich ein maximaler G/C-Gehalt in Verbindung mit der Verwendung von Codons, die für möglichst häufig in der Zelle vorkommende tRNAs codieren, ergibt, wobei die durch die modifizierte mRNA codierte Aminosäure-Sequenz gegenüber der nicht-modifizierten Sequenz vorzugsweise identisch ist. Alternativ kann auch nur der G/C-Gehalt oder nur die Codonverwendung gegenüber der ursprünglichen Sequenz modifiziert werden. Der Quellcode in Visual Basic 6.0 (eingesetzte Entwicklungsumgebung: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 mit Servicepack 3) ist ebenfalls in der WO 02/098443 offenbart.

20 Beispiel 4: Klinische Versuche

Die Durchführung der klinischen Versuche bei den mit erfindungsgemäßen RNA-Gemischen behandelten Patienten findet sich in Figur 14 beschrieben. Zur Überprüfung der klinischen Ergebnisse wurden parallel Untersuchungen von Blutproben vorgenommen, die den Patienten vor und während der Behandlung entnommen wurden. Die Blutproben wurden dann auf Ifn- γ positive Zellen (CD4- und CD8-Zellen) hin untersucht und deren Anteil an der Gesamtzahl der Zellen bei jedem einzelnen behandelten Patienten bestimmt. Die Zu- oder Abnahme dieser Zellzahlen korreliert mit dem klinischen Phänotyp der Patienten und erweist sich somit als Marker für den Therapieerfolg.

30

Im einzelnen wurden periphere Blutmonozyten (PBMCs) den Patienten am Tag der ersten Vakzinierung, am Tag der vierten Vakzinierung (T4) etc. entnommen und durch Ficoll-

Gradienten gereinigt und in flüssigem Stickstoff gefroren. Am Ende der Vakzinierungsperiode wurde ein Röhrchen (Vial) aufgetaut, mit 10 µg eines erfindungsgemäßen mRNA-Gemisches, enthaltend gleiche Mengen an Tumorantigenen (Survivin + Mage-A1+Her2neu+Mucin1+CEA) oder gleichen Mengen von viralen Antigenen (Influenza GCrich + HBS), transfiziert. Die Transfektion wurde durch Elektroporation durchgeführt. Die Zellen wurden in Kultur gegeben und nach einer Woche durch neu transfizierte, aufgetaute autologe periphere Blutmonozyten re-stimuliert. Nach einer weiteren Woche der Kultivierung wurden wiederum einige neu transfizierte, autologe, aufgetaute periphere Blutmonozyten zur Kultur hinzugefügt. 6 Stunden später wurden die Zellen gesammelt, fixiert und permeabilisiert, und zwar unter Verwendung des Cytotoxic-Cytoperm Kits von BD-Pharmingen. Ein Cocktail von Antikörpern wurde verwendet, um die Zellen anzufärben: CD4-FITC, Antiferon-γ PE und CD8 PercP. Nach dem Waschen wurden die Zellen durch FACS analysiert.

Die Auftragungen gemäß Figuren 16 und 17 zeigen die Anzahl von CD4 oder CD8 T-Lymphocyten, die gegenüber den Antigen-Cocktails reaktiv sind (Interferon-γ positive Zellen). Es gibt unter den am Ende der Behandlung gesammelten Zellen mehr reaktive Zellen als unter den im Blut zur Beginn der Behandlung gesammelten Zellen. Dies lässt darauf schließen, dass die Injektionen des aktiven RNA-Gemisches eine antivirale (Flu- und/oder Hbs) und eine Antitumor- (Her2neu und/oder Survivin und/oder Mucin-1 und/oder Her2 und/oder CEA) Zellantwort ausgelöst hat. In einigen Patienten (im wesentlichen vier und zehn) wurden mehr reaktive Zellen im Blut am Ende der Behandlung gesammelt als zu Beginn der Behandlung. In Figur 17 stellt SSS eine stabilisierte Erkrankung nach drei konsekutiven CT-Scans dar. P bedeutet Progression.

Patentansprüche

- 5 1. Gemisch enthaltend mRNA zur Vakzinierung, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält.
- 10 2. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin.
- 15 3. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin.
- 20 4. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Telomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin.
- 25 5. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TNC (Tenascin C), EGFR1, SOX9, SEC61G und PTPRZ1.
- 30 6. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession

number NM_005363, Accession number NM_005511, Accession number M77348, Accession number NM_000372 und Accession number AF077350.

5 7. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession number NM_004363, Accession number M11730, Accession number NM_002456 und Accession number AF077350.

10 8. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number NM_003219, Accession number NM_002777, Accession number NM_000378, Accession number NM_006115, Accession number NM_002456 und Accession number AF077350.

15 9. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number X78565, Accession number AF288738, Accession number Z46629, Accession number NM_014302 und Accession number NM_002851.

20

10. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, oder für HBS oder für CMV pp65 kodiert.

25

11. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein immunogenes Protein kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number AF348197, Accession number V01099, Accession number E00121 und Accession number M15120.

30

12. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene MAGE-A1, MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin kodiert und die
5 mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
13. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene
10 MAGE-A1, CEA, Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
14. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene Te-
15 lomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
15. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene
20 TNC, EGFR1, SOX9, SEC61G und PTPRZ1 und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
16. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die mindestens eine mRNA, die
25 einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, und für ein
30 HBS-Antigen kodiert bzw. kodieren.

17. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die mRNA als nackte mRNA vorliegt.
18. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei die mRNA als modifizierte mRNA, insbesondere als stabilisierte mRNA, vorliegt.
19. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei der G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der modifizierten mRNA gegenüber dem G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der Wildtyp-RNA erhöht ist, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der kodierten Aminosäuresequenz der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist.
20. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei der A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der modifizierten mRNA gegenüber dem A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der Wildtyp-mRNA erhöht ist.
21. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei der kodierende Bereich und/oder der 5'- und/oder 3'-nicht-translatierte Bereich der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA derart verändert ist, dass er keine destabilisierenden Sequenzelemente enthält, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist.
22. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die modifizierte mRNA eine 5'-Cap-Struktur und/oder einen Poly(A)-Schwanz, vorzugsweise von mindestens 25 Nukleotiden, stärker bevorzugt von mindestens 50 Nukleotiden, noch stärker bevorzugt von mindestens 70 Nukleotiden, ebenfalls stärker bevorzugt von mindestens 100 Nukleotiden, am stärksten bevorzugt von mindestens 200 Nukleotiden, und/oder mindestens eine IRES und/oder mindestens eine 5'- und/oder 3'-Stabilisierungssequenz aufweist.

23. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei die modifizierte mRNA mindestens ein Analoges natürlich vorkommender Nukleotide aufweist.

5 24. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 23, wobei die modifizierte mRNA mit mindestens einem kationischen oder polykationischen Agens komplexiert oder kondensiert ist.

10 25. Gemisch nach Anspruch 24, wobei das kationische oder polykationische Agens ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Protamin, Poly-L-Lysin, Poly-L-Arginin und Histonen.

26. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 25 zur Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzung.

15 27. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

20 28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei diese zusätzlich mindestens einen RNase-Inhibitor, vorzugsweise RNasin, enthält.

29. Verfahren zur Herstellung eines Gemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 26, folgende Schritte umfassend:

a. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein Antigen aus einem Tumor,

25 b. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein immunogenes Protein,

c. Degradation der Template-DNA mit geeigneten Mitteln,

d. Isolierung der in den Schritten a. und b. erhaltenen mRNA mit geeigneten Mitteln,

30 e. Mischen der in Schritt d. isolierten mRNAs.

30. Verfahren nach Anspruch 29, in welchem die mRNA aus den Schritten d. und e. in wässrigen Lösungsmittel vorliegt.

5 31. Verwendung eines Gemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und/oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 27 bis 28 zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem Melanom, wie malignem Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, 10 Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und Blastomen.

15 32. Verwendung eines Gemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, 20 Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und Blastomen.

Figur 2

Tyrosinase- α gA₇₀ RNA sequence

[illegible]

Figur 3

MAGE A1- α gA₇₀ RNA sequence

[illegible]

Figur 4

MAGE A6-αGA₇₀ RNA sequence

[illegible]

Figur 6

HER2 neu- α gA₇₀ RNA sequence

GGGAGACAAGCUUAGCACCAUGGAGCUGGCGGCCUUGUGCCGCUGGGGGC
UCCUCCUCGCCCUCUUGCCCCCGGAGCCGCGAGCACCCAAGUGUGCACC
GGCACAGACAUGAAGCUGCGGCUCCCUGCCAGUCCCGAGACCCACCUGGA
CAUGCUCGCGCCACCUCUACCAGGGCUGCCAGGUGGUGCAGGGAAACCUGG
AACUCACCUACCUGCCCACCA AUGCCAGCCUGUCCUCCUGCAGGAUAUC
CAGGAGGUGCAGGGCUACGUGCUCaucgcucacaaccaagugagggcaggu
CCCACUGCAGAGGCUGCGGAUUGUGCGAGGCACCCAGCUCUUGAGGACA
ACUAUGCCCUGGCCGUGCUAGACAAUGGAGACCCGCUGAACAAUACCACC
CCUGUCACAGGGGCCUCCCCAGGAGGCCUGCGGGAGCUGCAGCUUCGAAG
CCUCACAGAGAUUCUUGAAAGGAGGGGUCUUGAUCCAGCGGAACCCCCAGC
UCUGCUAACCAGGACACGAUUUUGUGGAAGGACAUCUUCACAAAGAACAAC
CAGCUGGCUCUCACACUGAUAGACACCAACCGCUCUCGGGCCUGCCACCC
CUGUUCUCCGAUGUGUAAGGGCUCUCCGCUUGCUGGGGAGAGAGUUCUGAGG
AUUGUCAGAGCCUGACGCGCACUGUCUGUGCCGGUGGCUGUGCCCGCUGC
AAGGGGCCACUGCCCACUGACUGCUGCCAUGAGCAGUGUGCUGCCGGCUG
CACGGGCCCCAAGCACUCUGACUGCCUGGCCUGCCUCCACUUAACACACA
GUGGCAUCUGUGAGCUGCACUGCCCAGCCCUGGUCACCUACAACACAGAC
ACGUUUGAGUCCAUGCCCAAUCCCGAGGGCCGGUAUAUAUUCGGCGCCAG
CUGUGUGACUGCCUGUCCCUACAACUACCUUUCUACGGACGUGGGGAUCCU
GCACCCUCGUCUGCCCCCUGCACAACCAAGAGGUGACAGCAGAGGAUGGA
ACACAGCGGUGUGAGAAGUGCAGCAAGCCCUGUGCCCGAGUGUGCUAUGG
UCUGGGCAUGGAGCACUUGCGAGAGGUGAGGGCAGUUAACCAGUGCCAAUA
UCCAGGAGUUGCUGGCUGCAAGAAGAUUUUGGGAGCCUGGCAUUUCUG
CCGGAGAGCUUUGAUGGGGACCCAGCCUCCAACACUGCCCCGCUCCAGCC
AGAGCAGCUCCAAGUGUUUGAGACUCUGGAAGAGAUCACAGGUUACCUAU
ACAUCUCAGCAUGGCCGGACAGCCUGCCUGACCUCAGCGUCUUCAGAAC
CUGCAAGUAAUCCGGGGACGAAUUCUGCACA AUGGCGCCUACUCGCUGAC
CCUGCAAGGGCUGGGCAUCAGCUGGCUGGGGCUGCGCUCACUGAGGGAAC
UGGGCAGUGGACUGGCCCUCAUCCACCAUAACACCCACCUCUGCUUCGUG
CACACGGUGCCCUGGGACCAGCUCUUCGGAACCCGCACCAAGCUCUGCU
CCACACUGCCAACCGGCCAGAGGACGAGUGUGUGGGCGAGGGGCCUGGCCU
GCCACCAGCUGUGCGCCCGAGGGCACUGCUGGGGUCCAGGGGCCACCCAG
UGUGUCAACUGCAGCCAGUUCUUCGGGGCCAGGAGUGCGUGGAGGAUUG
CCGAGUACUGCAGGGGCUCCCCAGGGAGUAUGUGAAUGCCAGGCACUGUU
UGCCGUGCCACCCUGAGUGUCAGCCCCAGAAUGGCUCAGUGACCUGUUUU
GGACCGGAGGCUGACCAGUGUGUGGCCUGUGCCCACUAUAAGGACCCUCC
CUUCUGCGUGGGCCCGCUGCCCCAGCGGUGUGAAACCUGACCUCUCCUACA
UGCCCAUCUGGAAGUUUCCAGAUGAGGAGGGCGCAUGCCAGCCUUGCCCC
AUCAACUGCACCCACUCCUGUGUGGACCUGGAUGACAAGGGCUGCCCCGC
CGAGCAGAGAGCCAGCCUCUGACGUCCAUCGUCUCUGCGGUGGUUGGCA
UUCUGCUGGUCGUGGUCUUGGGGGUGGUCUUUGGGAUCCUCAUCAAGCGA
CGGCAGCAGAAGAUCGGAAGUACACGAUGCGGAGACUGCUGCAGGAAAC
GGAGCUGGUGGAGCCGCUGACACCUAGCGGAGCGAUGCCCAACCAGGCGC

Figur 7

CEA - α gA₇₀ RNA sequence

GGGAGACAAGCUUAUGGAGUCUCCUCGGCCCCUCCCCACAGAUGGUGCAUCC
CCUGGCAGAGGCUCCUGCUCACAGCCUCACUUCUAACCUUCUGGAACCCGCC
CACCACUGCCAAGCUCACUAUUGAAUCCACGCCGUUCAUGUCGCAGAGG
GGAAGGAGGUGCUUCUACUUGUCCACAAUCUGCCCCAGCAUCUUUUUGGC
UACAGCUGGUACAAAGGUGAAAGAGUGGAUGGCAACCGUCAAAUUAUAGG
AUAUGUAAUAGGAACUCAACAAGCUACCCCAGGGCCCGCAUACAGUGGUC
GAGAGAUAAUUAACCCCAAUGCAUCCCUGCUGAUCCAGAACAUAUCCAG
AAUGACACAGGAUUCUACACCCUACACGUCAUAAAGUCAGAUUCUUGUGAA
UGAAGAAGCAACUGGCCAGUUCGGGUUAUACCCGGAGCUGCCCAAGCCCU
CCAUCUCCAGCAACAACUCCAAACCCGUGGAGGACAAGGAUGCUGUGGCC
UUCACCUGUGAACCUGAGACUCAGGACGCAACCUACCUGUGGUGGGUAAA
CAAUCAGAGCCUCCCGGUCAGUCCCAGGCUGCAGCUGUCCAAUGGCAACA
GGACCCUCACUCUAUUCAAUGUCACAAGAAAUGACACAGCAAGCUACAAA
UGUGAAACCCAGAACCCAGUGAGUGCCAGGCGCAGUGAUUCAGUCAUCCU
GAAUGUCCUCUAUGGCCCGGAUGCCCCACCAUUUCCCCUCUAAACACAU
CUUACAGAUCAAGGGGAAAUCUGAACCUCUCCUGCCAUGCAGCCUCUAAAC
CCACCUGCACAGUACUCUUGGUUUGUCAUUGGGACUUUCCAGCAAUCCAC
CCAAGAGCUCUUUAUCCCCAACAUACUGUGAAUAAUAGUGGAUCCUAUA
CGUGCCAAGCCCAUAACUCAGACACUGGCCUCAAUAGGACCACAGUCACG
ACGAUCACAGUCUAUGCAGAGCCACCCAAACCCUUCAUACCCAGCAACAA
CUCCAACCCCGUGGAGGAUGAGGAUGCUGUAGCCUUAACCUGUGAACCUG
AGAUUCAGAACACAACCUACCUGUGGUGGGUAAAUAUUCAGAGCCUCCCG
GUCAGUCCCAGGCUGCAGCUGUCCAAUGACAACAGGACCCUCACUCUACU
CAGUGUCACAAGGAAUGAUGUAGGACCCUAUGAGUGUGGAAUCCAGAACG
AAUUAAGUGUUGACCACAGCGACCCAGUCAUCCUGAAUGUCCUCUAUGGC
CCAGACGACCCACCAUUUCCCCCUCUAUACCCUAUUACCGUCCAGGGGU
GAACCUCAGCCUCUCCUGCCAUGCAGCCUCUAACCCACCUGCACAGUAUU
CUUGGCUGAUUGAUGGGAACAUCCAGCAACACACACAAGAGCUCUUUAUC
UCCAACAUCACUGAGAAGAACAGCGGACUCUAUACCUGCCAGGCCAAUAA
CUCAGCCAGUGGCCACAGCAGGACUACAGUCAAGACAAUCACAGUCUCUG
CGGAGCUGCCCAAGCCCUCCAUCUCCAGCAACAACUCCAACCCGUGGAG
GACAAGGAUGCUGUGGCCUUCACCUGUGAACCUGAGGCUCAGAACACAAC
CUACCUGUGGUGGGUAAAUGGUCAGAGCCUCCAGUCAGUCCCAGGCUGC
AGCUGUCCAAUGGCAACAGGACCCUCACUCUAUUCAAUGUCACAAGAAAU
GACGCAAGAGCCUAUGUAUGUGGAAUCCAGAACUCAGUGAGUGCAAACCG
CAGUGACCCAGUCACCCUGGAUGUCCUCUAUGGGCCGGACACCCCAUCA
UUUCCCCCCCAGACUCGUCUUACCUUUCGGGAGCGAACCUCAACCUCUC
UGCCACUCGGCCUCUAACCCAUCCCCGCAGUAUUCUUGGCGUAUCAUUGG
GAUACCGCAGCAACACACACAAGUUCUCUUUAUCGCCAAAUCACGCCAA
AUAUAACGGGACCUAUGCCUGUUUUGUCUCUAACUUGGCUACUGGCCCGC

Fortsetzung Figur 7

[illegible]

Figur 8

Mucin1- α gA₇₀ RNA sequence

GGGAGACAAGCUCCGCUCCACCUCUCAAGCAGCCAGCGCCUGCCUGAAUC
UGUUCUGCCCCCUCCCCACCCAUUUCACCACCACCAUGACACCGGGCACC
CAGUCUCCUUUCUUCUGCUGCUGCUCUCCUCACAGUGCUUACAGUUGUAC
AGGUUCUGGUCAUGCAAGCUCUACCCCAGGUGGAGAAAAGGAGACUUCGG
CUACCCAGAGAAGUUCAGUGCCCAGCUCUACUGAGAAGAAUGCUGUGAGU
AUGACCAGCAGCGUACUCUCCAGCCACAGCCCCGGUUCAGGCUCCUCCAC
CACUCAGGGACAGGAUGUCACUCUGGCCCCGGCCACGGAACCAGCUUCAG
GUUCAGCUGCCACCUGGGGACAGGAUGUCACCUCGGUCCCAGUCACCAGG
CCAGCCCUGGGCUCCACCACCCCGCCAGCCCACGAUGUCACCUCAGCCCC
GGACAACAAGCCAGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC
CACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC
CACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC
CACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC
CACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC
CACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC
CACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUACACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC

Fortsetzung Figur 8

CACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCC
CACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCA
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCC
CACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC
CCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG
GCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACACCAGG
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCCACGGUGUCACCUCGGCCCC
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCAGCCAUUGGUGUCA
CCUCGGCCCCGGACAACAGGCCGCCUUGGGCUCCACCGCCCCUCCAGUC
CACA AUGUCACCUCGGCCUCAGGCUCUGCAUCAGGCUCAGCUUCUACUCU
GGUGCACAACGGCACCUCUGCCAGGGCUACCACAACCCAGCCAGCAAGA
GCACUCCA UUCUCAAU UCCAGCCACCACUCUGAUACUCCUACCACCCU
GCCAGCCA UAGCACCAAGACUGAUGCCAGUAGCACUCACCAUAGCUCGGU
ACCUCCUCUCACCUCUCCAUUCACAGCACUUCUCCCCAGUUGUCUACUG
GGGUCUCU UUCU UUUUCCUGUCU UUCACA UUUCAA ACCUCCAGU UUAU
UCCUCUCUGGAAGAUCCAGCACCGACUACUACCAAGAGCUGCAGAGAGA
CAUUUCUGAAAU GUUUUUGCAGAUUUUAUAAACAAGGGGGU UUCUGGGCC
UCUCCA AUUAUUAAGUUCAGGCCAGGAUCUGUGGUGGUACAAUUGACUCUG
GCCUUC CGAGAAGGUACCAUCA AUGUCCACGACGUGGAGACACAGUUCAA
UCAGUAUAAAACGGAAGCAGCCUCUGAUUAUAAACCUGACGAUCUCAGACG
UCAGCGUGAGUGAUGUGCCA UUUCCU UUCUCUGCCCAGUCUGGGGCUGGG
GUGCCAGGCUGGGGCAUCGCGCUGCUGGUGCUGGUCUGUGUUCUGGUUGC
GCUGGCCAUUGUCUAUCUCAUUGCCUUGGCUGUCUGUCAGUGCCGCCGAA
AGAACUACGGGCAGCUGGACAUCU UCCAGCCC GGAUACCUACCAUCCU
AUGAGCGAGUACCCACCUACCAACCCAUGGGCGCUAUGUGCCCCUAG
CAGUACCGAUUCGUAGCCCCUAUGAGAAGGUUUCUGCAGGUAAACGGUGGCA
GCAGCCUCUCUACACAAACCCAGCAGUGGCAGCCGCUUCUGCCAACUUG
UAGGGCACGUCGCCGCUAGCUGAGUGGCCAGCCAGUGCCA UUCACUCC
ACUCAGGUUCUUCAGGCCAGAGCCCCUGCACCCUGU UUGGGCUGGUGAGC
UGGGAGUUCAGGUGGGCUGCUCACAGCCUCCUUCAGAGGCCCCACCAAU
UCUCGGACACUUCUCAGUGUGUGGAAGCUAUGUGGGCCCCUGAGGCUCA
UGCCUGGGAAGUGUUGUGGGGGCUCCAGGAGGACUGGCCCAGAGAGCCC
UGAGAUAGCGGGGAUCUCUGACUGACUAGCCCGGUGGGCCUCCAAACGGG
CCUCCUCCCUCCUUGCA CCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAACUGCA

Figur 9

GP100- α gA₇₀ RNA sequence

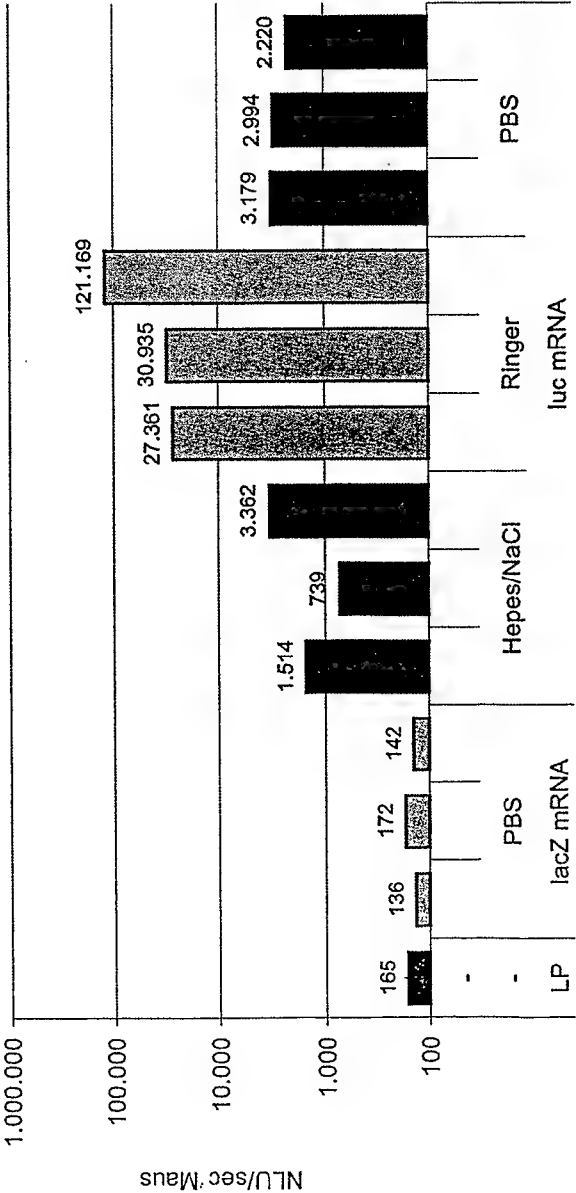
GGGAGACAAGCUACACAAUGGAUCUGGUGCUAAAAAGAUGCCUUCUUCAU
UUGGCUGUGAUAGGUGCUUUGCUGGCUGUGGGGGCUACAAAAGUACCCAG
AAACCAGGACUGGCUUGGUGUCUCAAGGCAACUCAGAACCAAAGCCUGGA
ACAGGCAGCUGUAUCCAGAGUGGACAGAAGCCCAGAGACUUGACUGCUGG
AGAGGUGGUCAAGUGUCCCUCAGGUCAGUAAUGAUGGGCCUACACUGAU
UGGUGCAA AUGCCUCCUUCUCUAUUGCCUUGAACUUCCCUGGAAGCCAAA
AGGUAUUGCCAGAUGGGCAGGUUAUCUGGGUCAACAAUACCAUCAUCAU
GGGAGCCAGGUGUGGGGAGGACAGCCAGUGUAUCCCCAGGAAACUGACGA
UGCCUGCAUCUCCCUGAUGGUGGACCUUGCCCAUCUGGCUCUUGGUCUC
AGAAGAGAAGCUUUGUUUAUGUCUGGAAGACCUGGGGCCAAUACUGGCAA
GUUCUAGGGGGGCCAGUGUCUGGGCUGAGCAUUGGGACAGGCAGGGCAAU
GCUGGGCACACACACCAUGGAAGUGACUGUCUACCAUCGCCGGGGGAUCCC
GGAGCUAUGUGCCUCUUGCUCAUUCAGCUCAGCCUUCACCAUUACUGAC
CAGGUGCCUUCUCCGUGAGCGUGUCCCAGUUGCGGGCCUUGGAUGGAGG
GAACAAGCACUUCUGAGAAAUACAGCCUCUGACCUUUGCCCUCCAGCUCC
AUGACCCUAGUGGCUAUCUGGCUGAAGCUGACCUCUCCUACACCUGGGAC
UUUGGAGACAGUAGUGGAACCCUGAUCUCUCGGGCACCUGUGGUCACUCA
UACUUACCUGGAGCCUGGCCAGUCACUGCCCAGGUGGUCCUGCAGGCUG
CCAUUCUCUCACCUCUGUGGCUCUCCCCAGUUCAGGCACACAGAU
GGGCACAGGCCAACUGCAGAGGGCCCCUAACACCACAGCUGGCCAAGUGCC
UACUACAGAAGUUGUGGGUACUACACCUGGUCAGGCGCCAACUGCAGAGC
CCUCUGGAACCACAUCUGUGCAGGUGCCAACCACUGAAGUCAUAAGCACU
GCACCUGUGCAGAUGCCAACUGCAGAGAGCACAGGU AUGACACCUGAGAA
GGUGCCAGUUUCAGAGGUCAUGGGUACCACACUGGCAGAGAUUGUCAAUC
CAGAGGCUACAGGU AUGACACCUGCAGAGGU AUCAAUUGUGGUGCUUUCU
GGAACCACAGCUGCACAGGU AACAACUACAGAGUGGGUGGAGACCACAGC
UAGAGAGCUACCUAUCCCUGAGCCUGAAGGUCCAGAUGCCAGCUCAAUCA
UGUCUACGGAAGUAUUAACAGGUUCCCUGGGCCCCCUGCUGGAUGGUACA
GCCACCUUAAGGCUGGUGAAGAGACAAGUCCCCCUGGAUUGUGUUCUGUA
UCGAUAUGGUUCCUUCUCCGUCACCCUGGACA UUGUCCAGGGUAUUGAAA
GUGCCGAGAUCCUGCAGGCUGUGCCGUCCGGUGAGGGGGGAUGCAUUGAG
CUGACUGUGUCCUGCCAAGGCGGGCUGCCCAAGGAAGCCUGCAUGGAGAU
CUCAUCGCCAGGGUGCCAGCCCCCUGCCCAGCGGCUGUGCCAGCCUGUGC
UACCCAGCCCAGCCUGCCAGCUGGUUCUGCACCAGAUACUGAAGGGUGGC
UCGGGGACAUACUGCCUCAAUGUGUCUCUGGCUGAUACCAACAGCCUGGC
AGUGGUCAGCACCCAGCUUAUCAUGCCUGUGCCUGGGAUUCUUCUCACAG
GUCAAGAAGCAGGCCUUGGGCAGGUUCGGCUGAUCGUGGGCAUCUUGCUG
GUGUUGAUGGCUGUGGUCCUUGCAUCUCUGAUUAUUAAGGCGCAGACUUAU
GAAGCAAGACUUCUCCGUACCCCAGUUGCCACAUAAGCAGCAGUCACUGGC
UGCGUCUACCCCGCAUCUUCUGCUCUUGUCCCAUUGGUGAGAAUAGCCCC
CUCCUCAGUGGGCAGCAGGUCUGAGUACACUAGU **SACUCACUAGCGCGCU**
GGCCUCCCAAGCGGGCCUCCUCCCGCCUUGCAGC AAAAAAAAAAAAAA
AAA
AAAAAACUGCAGGUCGACUCUAG (2174 bases)

Figur 10

β g -FLUWT- α gA₇₀ RNA sequence

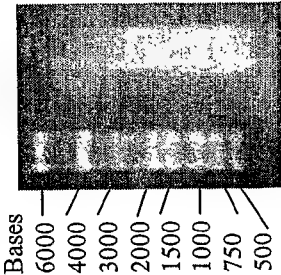
[illegible]

Figur 13



„Phase I/II Studie zur Analyse der Effizienz von RNA-Vakzinierungen bei Patienten mit malignen Erkrankungen.“

2µg auf einem Agarosegel



Figur 14

	W	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
I		X		X		X		X				X								X		

I

	W	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
II		XX	XX			X					X				X				X			

II

Figur 15

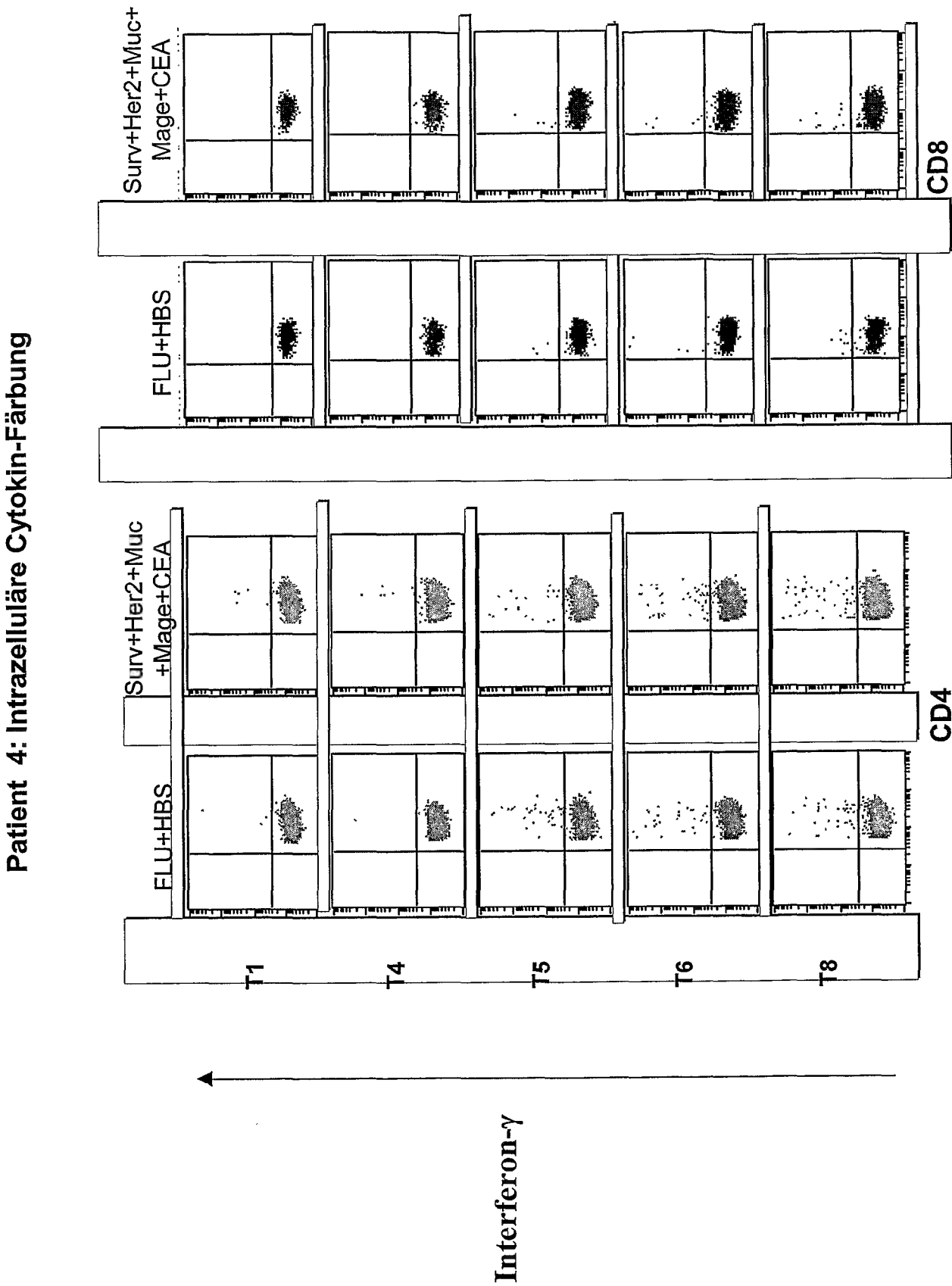
Arm 2: "high frequency"

Tumor	CT scan 1	CT scan 2	CT scan 3	CT scan 4
RCC	S	S		
RCC	P	P		
RCC	P			
RCC	S	S	P	
RCC	S	S		
RCC	P	S		
Colorectal	P			
RCC	P			
RCC	S	P		
RCC	S			
RCC	S			

Arm 1: "low frequency"

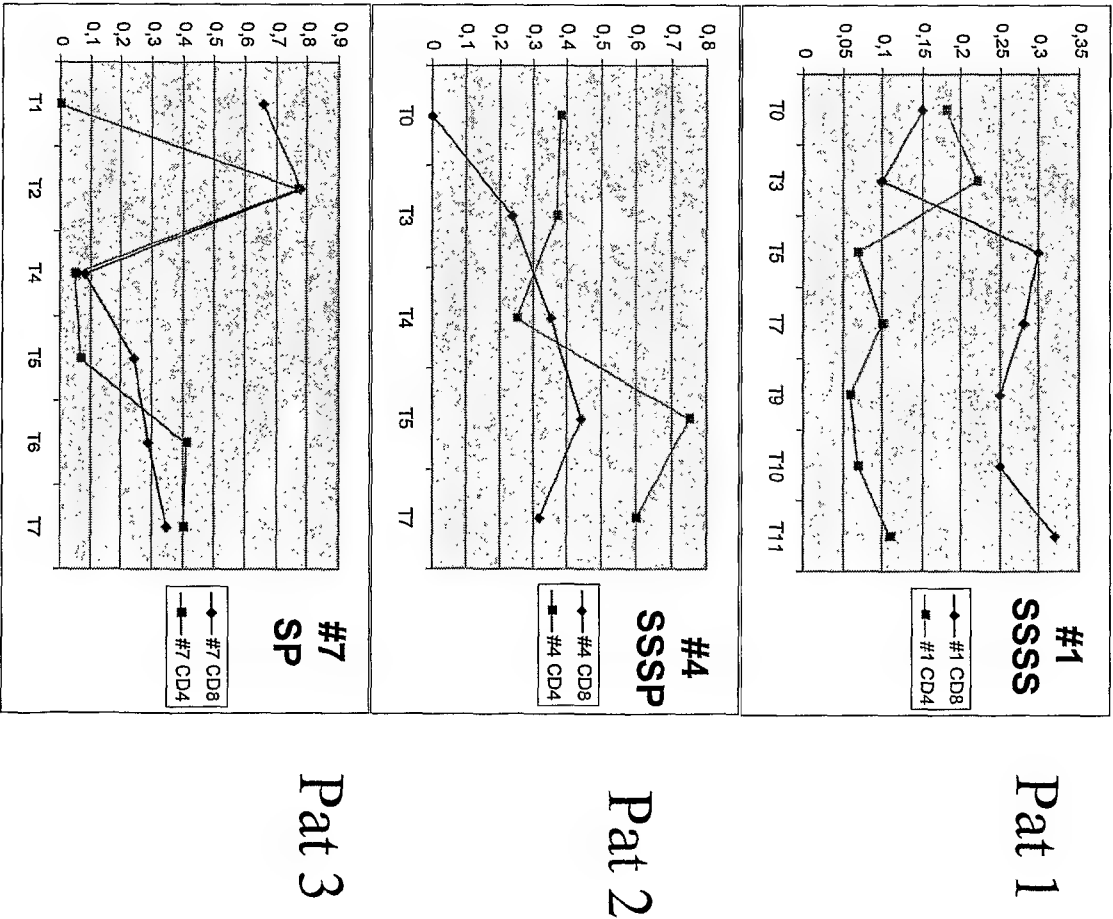
Tumor	CT scan 1	CT scan 2	CT scan 3	CT scan 4
RCC	S	S	S	S
RCC	S	an Lungenentzündung gestorben		
RCC	P			
RCC	S	S	S	P
RCC	P			
RCC	P			
RCC	S	P		
RCC	S	S	S	
Ovarian	S	S	S	
Mammary	S	S	S	P
RCC	P			
RCC	P			
RCC	S	S	S	S
RCC	P			
RCC	P			
RCC	S			

Figur 16



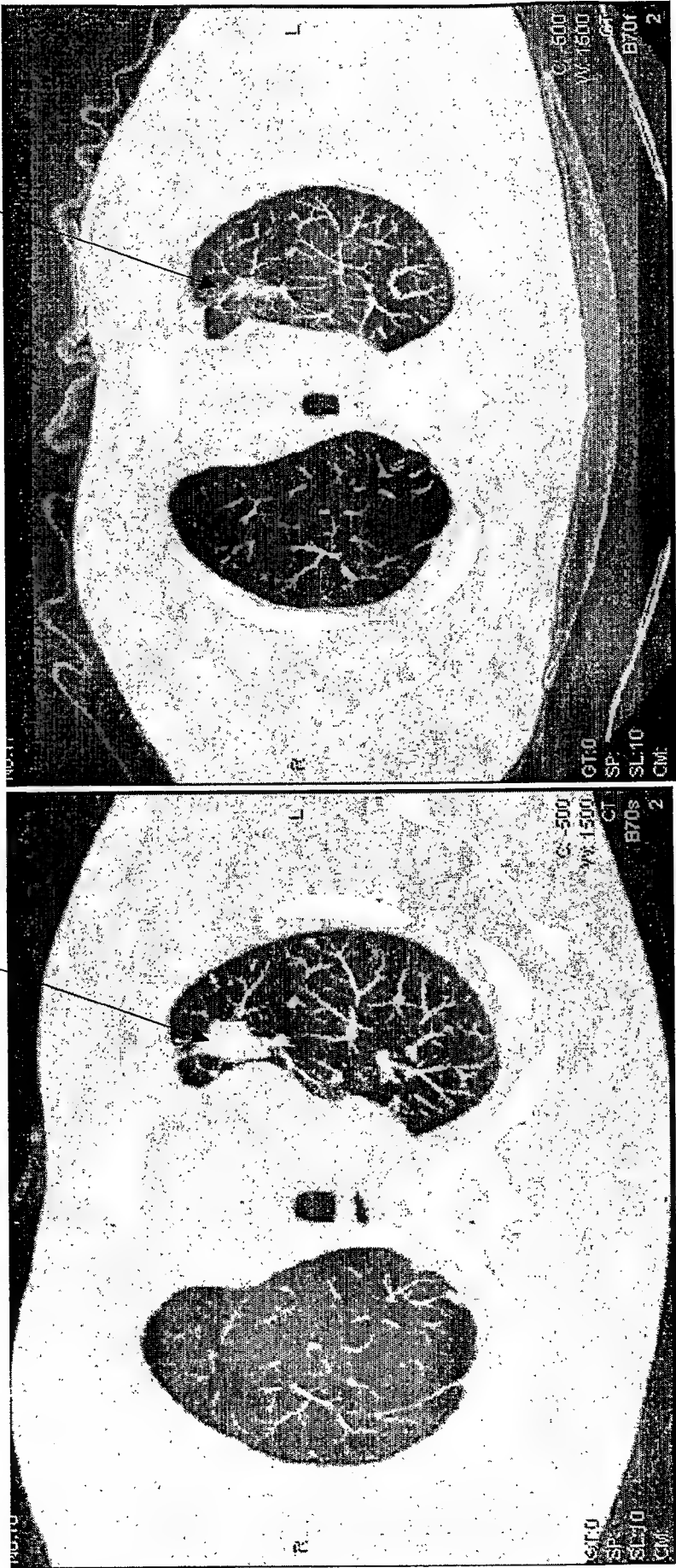
Figur17

% Interferon- γ positive Zellen



CT Scans eines regressiven Patienten (letzter Patient aus dem “low frequency” Therapieplan).

Figur 18



Figur 19

VEGF M32977 opti

AUGAACUUCCUGCUCAGCUGGGUGCACUGGUUCGCUGGCCCUGCUGCUGUACCU
GCACCACGCGAAGUGGAGCCAGGCCGCCCCGAUGGCCGAGGGCGGGGGCCAGA
ACCACCACGAGGUCGUGAAGUUCAUGGACGUGUACCAGCGGAGCUACUGCCAC
CCCAUCGAGACCCUCGUGGACAUUCUCCAGGAGUACCCGGACGAGAUUCGAGUA
CAUCUUCAAGCCGAGCUGCGUGCCGCUGAUGCGCUGCGGCGGCUGCUGCAACG
ACGAGGGCCUGGAGUGCGUGCCGACGGAGGAGAGCAACAUCACCAUGCAGAU
AUGCGGAUCAAGCCGCACCAGGGCCAGCACAUCCGGGAGAUAGCUUCCUGCA
GCACAACAAGUGCGAGUGCCGGCCCAAGAAGGACCGGGCCCGGCAGGAGAACC
CGUGCGGCCCCGUGCUCGGAGCGGCGCAAGCACCUGUUCGUCCAGGACCCGCAG
ACCUGCAAGUGCAGCUGCAAGAACACCGACAGCCGGUGCAAGGCCCGGCAGCU
GGAGCUCAACGAGCGGACCUGCCGGUGCGACAAGCCGCGGCGC

Figur 20

VEGFR-2 AF063658 opti

AUGGAGAGCAAGGUGCUGCUCGCCGUCGCGCUGUGGCUGUGCGUGGAGACCCG
GGCCGCCUCGUGGGGCCUGCCGAGCGUGAGCCUGGACCUGCCCCGCCUCAGCAU
CCAGAAGGACAUCCUGACGAUCAAGGCCAACACCACCCUGCAGAUACCUGCC
GGGGGCAGCGGGACCUGGACUUGGCUGUGGCCGAACAACCAGAGCGGCAGCGAG
CAGCGGGUGGAGGUGACCGAGUGCUCGACGGCCUGUUCUGCAAGACCCUCAC
GAUCCCGAAGGUCAUCGGCAACGACACCGGCGCCUACAAGUGCUCUACCGGG
AGACCGACCUGGCCAGCGUGAUCUACGUGUACGUGCAGGACUACCGGAGCCCG
UUCAUCGCGAGCGUGAGCGACCAGCACGGCGUGGUCUACAUCACCGAGAACAA
GAACAAGACCGUGGUGAUCCCGUGCCUGGGGAGCAUCUCGAACCUGAACGUGA
GCCUGUGCGCCCGCUACCCGGAGAAGCGGUUCGUGCCCGACGGCAACCGGAUC
AGCUGGGACAGCAAGAAGGGCUUCACCAUCCCGAGCUACAUGAUCAGCUACGC
CGGCAUGGUGUUCUGCGAGGCCAAGAUAACGACGAGUCGUACCAGAGCAUCA
UGUACAUCGUCGUGGUGGUGGGCUACCGGAUCUACGACGUGGUGCUGAGCCCG
AGCCACGGCAUCGAGCUCAGCGUCGGGGAGAAGCUGGUGCUGAACUGCACGGC
CCGGACCGAGCUGAACGUGGGCAUCGACUUAACUGGGAGUACCCGAGCUCGA
AGCACCAGCACAAGAAGCUGGUGAACCGGGACCUGAAGACCCAGAGCGGCAGC
GAGAUGAAGAAGUUCUCAGCACCCUGACCAUCGACGGCGUGACCCGCAGCGA
CCAGGGGCCUGUACACGUGCGCCGCGAGCUCGGGCCUGAUGACCAAGAAGAACA
GCACCUUCGUGCGGGUCCACGAGAAGCCGUUCGUGGCCUUCGGGAGCGGCAUG
GAGAGCCUGGUGGAGGCCACCGUGGGCGAGCGGGUGCGGAUCCCGGCCAAGUA
CCUGGGGCUACCCGCCGCCGAGAUCAAGUGGUACAAGAACGGCAUCCCGCUCG
AGAGCAACCACACCAUCAAGGCCGGCCACGUGCUGACCAUCAUGGAGGUCAGC
GAGCGGGACACGGGGAACUACACCGUGAUCCUGACCAACCCGAUCUCGAAGGA
GAAGCAGAGCCACGUGGUGAGCCUGGUGGUGUACGUCCCGCCCCAGAUCCGGC
AGAAGAGCCUGAUCAGCCCGGUGGACAGCUACCAGUACGGCACCCACCCAGACC
CUGACGUGCACCGUGUACGCCAUCCCGCCGCCGCCACCACAUCACUGGUACUGG
CAGCUCGAGGAGGAGUGCGCGAACGAGCCGUCGACGGCCGUGAGCGUGACCAA
CCCCUACCCGUGCGAGGAGUGGCGGAGCGUGGAGGACUUCAGGGCGGCAACA
AGAUCGAGGUCAACAAGAACCAGUUCGCCUGAUCGAGGGCAAGAACAAGACC
GUGAGCACCCUGGUGAUCCAGGCCGCCAACGUGAGCGCCUGUACAAGUGCGA
GGCGGUGAACAAGGUGGGGCGCGGCGAGCGGGUCAUCAGCUUCCACGUGACCC
GGGGCCCGGAGAUACGCUGCAGCCGGACAUGCAGCCGACCGAGCAGGAGUCG
GUGAGCCUGUGGUGCACCGCCGACCGGAGCACCUCGAGAACCUCACCUGGUA
CAAGCUGGGCCCCGACCCCCUGCCGAUCCACGUGGGCGAGCUGCCGACCCCGGU
GUGCAAGAACCUGGACACGCUGUGGAAGCUCAACGCCACCAUGUUCAGCAACA
GCACCAACGACAUCCUGAUCAUGGAGCUGAAGAACGCCAGCCUGCAGGACCAG
GGCGACUACGUGUGCCUGGCCCAGGACCGGAAGACCAAGAAGCGGCACUGCGU
CGUGCGCCAGCUGACCGUGCUCGAGCGGGUGGCCCCGACCAUACGGGGAACC
UGGAGAACCAGACCACCUCGAUCGGCGAGAGCAUCGAGGUGAGCUGCACC GCG
AGCGGCAACCCGCCCGCAGAUCAUGUGGUUCAAGGACAACGAGACCCUGGU
GGAGGACAGCGGCAUCGUCCUGAAGGACGGCAACCGGAACCUAGCCAUCGGC
GGGUGCGGAAGGAGGACGAGGGCCUGUACACGUGCCAGGCCUGCAGCGUGCUC
GGGUGCGCCAAGGUGGAGGCCUUCUUAUCAUCGAGGGCGCCAGGAGAAGAC
CAACCUGGAGAUCAUCAUCCUGGUGGGCACC GCGUGAUCGCGAUGUUCUUCU
GGCUGCUGCUGGUCAUCAUCCUCCGCACCGUGAAGCGGGCCAACGGCGGCGAG
CUGAAGACCGGCUACCUGUCGAUCGUGAUGGACCCGGACGAGCUGCCGCUGGA

Fortsetzung Figur 20

CGAGCACUGCGAGCGGCUGCCGUACGACGCCAGCAAGUGGGAGUUCCCGCGGG
ACCGGCUCAAGCUGGGGAAGCCCCUGGGCCGGGGCGCCUUCGGCCAGGUGAUC
GAGGCCGACGCCUUCGGCAUCGACAAGACCGCGACGUGCCGCACCGUGGCCGU
GAAGAUGCUGAAGGAGGGCGCCACCCACAGCGAGCACCGGGCCCUGAUGAGCG
AGCUGAAGAUAUCCUCAUCCACAUCGGGGCACCACCUGAACGUCGUGAACCGUCUG
GGCGCCUGCACCAAGCCGGGCGGCCCCGUGAUGGUGAUCGUGGAGUUCUGCAA
GUUCGGCAACCUAGACACCUACCUCCGGAGCAAGCGGAACGAGUUCGUGCCGU
ACAAGACCAAGGGCGCCCCGGUUCGGGCAGGGGAAGGACUACGUGGGCGCGAUC
CCGGUCGACCUGAAGCGCCGGCUGGACUCGAUACGAGCAGCCAGAGCAGCGC
CAGCUCGGGCUUCGUGGAGGAGAAGAGCCUGAGCGACGUGGAGGAGGAGGAGG
CCCCGGAGGACCUGUACAAGGACUUCUGACCCUCGAGCACCUGAUCUGCUAC
AGCUUCCAGGUGGCCAAGGGCAUGGAGUUCUGGCCAGCCGGAAGUGCAUCCA
CCGGGACCUGGCCGCGCGGAACAUCUGCUGAGCGAGAAGAACGUGGUGAAGA
UCUGCGACUUCGGCCUCGCCCCGGGACAUCUACAAGGACCCCGACUACGUCCGCA
AGGGCGACGCCCCGGCUGCCGCUGAAGUGGAUGGCCCCGGAGACCAUCUUCGAC
CGGGUGUACACCAUCCAGUCGGACGUGUGGAGCUUCGGGGUGCUGCUGUGGGA
GAUCUUCAGCCUGGGCGCCAGCCCGUACCCGGGCGUGAAGAUCGACGAGGAGU
UCUGCCGGCGGCUCAAGGAGGGCACCCGGAUGCGCGCCCCGGACUACACCACGC
CCGAGAUGUACCAGACCAUGCUGGACUGCUGGCACGGCGAGCCGAGCCAGCGG
CCGACCUUCAGCGAGCUGGUGGAGCACCUGGGCAACCUGCUGCAGGCGAACGC
CCAGCAGGACGGGAAGGACUACAUCGUCCUCCCGAUCUCGGAGACCCUGAGCA
UGGAGGAGGACAGCGGCCUGAGCCUGCCGACCAGCCCGGUGAGCUGCAUGGAG
GAGGAGGAGGUGUGCGACCCCAAGUUCACUACGACAACACCGCCGGCAUCUC
GCAGUACCUGCAGAACAGCAAGCGGAAGAGCCGGCCGGUGAGCGUGAAGACGU
UCGAGGACAUCCCGCUUGGAGGAGCCGGAGGUGAAGGUCAUCCCGGACGACAAC
CAGACCGACAGCGGCAUGGUGCUCGCCAGCGAGGAGCUGAAGACCCUGGAGGA
CCGGACCAAGCUGUCGCCGAGCUUCGGCGGCAUGGUGCCCAGCAAGAGCCGGG
AGAGCGUGGCCAGCGAGGGGUCGAACCAGACGAGCGGCUACCAGAGCGGCUAC
CACAGCGACGACACCGACACGACCGUGUACAGCAGCGAGGAGGCCGAGCUGCU
GAAGCUCAUCGAGAUCCGGCGUGCAGACCGGCUCGACCGCGCAGAUCCUGCAGC
CGGACAGCGGCACCAACCCUGAGCAGCCCGCCGGUC

Figur 21

VEGFR-1 XM_497921 opti

AUGCAGGGCCGGGGCGAGGAGGCCUUCGCGCGCCGCACGGGGCCCCACGGCGCC
GCCGGCCUGCCGAGCCAGCCGUCGUGCUUCCUCCAGACCGGCGUGCGGAGCGCC
AACAAAGGGCCCGCUGAUGGUCAUCGUGGAGUACUGCAAGUACGGGAACCUGAG
CAACUACCUGAAGAGCAAGUACGACCUGUUCUUCUGGACAAGGACGUGGGCA
GCCACAUGGAGCGGAAGAAGGAGAAGAUGGAGCCGGGCCUCGAGCAGGGCAAG
AAGCCGAAGCUGGACAGCAUCACGUCGAGCGAGAGCUUCGGCAGCAGCAAGUU
CCAGGAGGACAAGAACCUGAGCGACGUGGAGGAGGAGGAGGACUCGGACGGCU
UCUACCAGGAGCCCAUCACCAUGGAGGACCUGAUCAGCUACAGCUUCCAGGUG
GCCCCGGGCAUGAAGUUCUGAGCAGCCGGAAGUGCAUCCACUGGGACCUGGC
GGCCCGGAACAUCUCCUGAGCGAGAACACGUGGUCAAGAUCUGCGACUUCG
GGCUGGGCCCAGGACAUCUACAAGAACGCCGACUACGUGCGCAAGGGCGGCGGC
UCGCCGUACCCGGGCGUGCAGAUGGACGAGCACUUCUGCAGCUGCCUGCGGGA
GGGCAUGCGGAUGCGGGCCCGCCGAGUACAGCACCCCGGAGAUCUACCAGAUCA
UGCUGGACUGCCGGCACAAGGACCCGAAGGAGCGGCCGCGCUUCGCGGAGCUG
GUGGAGAAGCUCGGGGACCUGCUGCAGGCCAACGUGXCAGGACGGCAAGGACU
ACAUCCCCCUGAGCGCCAUCUGACCGAGAACAGCGGCUUCACCUACAGCACCC
CGGCCUUCUCGGAGGACUUCUUAAGGAGGGCAUCAGCGCCCCGAAGUUCAGC
AGCGGCAGCAGCGACGACGUGCGGUACGUCAACGCCUUAAGUUAUGUCGU
GGAGCGGAUCAAGACGUUCGAGGAGCUCCUGCCGAACGCGACCAGCAUGUUCG
ACGACUACCAGGGCGACAGCAGCGCCCUGCUGGCCAGCCCGAUGCUGAAGCGG
UUCACCCGGACCGACAGCAAGCCGAAGGCCUCGCUGAAGAUCGACCUCGGCU
GACCAGCAAGAGCAAGAAGAGCGGGCUGAGCGACGUGAGCCGCCCCUCGUUCU
GCCACAGCAACAGCGGCCACAUCAGCAAGGGCAAGGGCCGGUUCACCUACGAC
AACGCCGAGCUGGAGCGGAAGACGGCCUGCUGCAGCCCGCCGCUUGUGGGAGCU
G

Figur 22

PDGF-R BC032224 opti

AUGCGGCUGCCGGGCGCCAUGCCCCGCGCUCGCCCUGAAGGGGGAGCUGCUGCU
GCUGAGCCUCCUGCUGCUGCUGGAGCCGCAGAUCUCGCAGGGGCCUGGUGGUCA
CCCCGCCGGGCCCCGGAGCUCGUGCUGAACGUGAGCAGCACGUUCGUGCUGACC
UGCAGCGGCAGCGCCCCGGUGGUGUGGGAGCGCAUGAGCCAGGAGCCCCCGCA
GGAGAUGGCCAAGGCCCAGGACGGCACCUUCUCGAGCGUCCUGACCCUGACCA
ACCUGACCGGCCUCGACACGGGGGAGUACUUCUGCACCCACAACGACAGCCGG
GGCCUGGAGACCGACGAGCGGAAGCGGCUGUACAUCUUCGUGCCGGACCCGAC
CGUGGGCUUCCUGCCGAACGACGCCGAGGAGCUGUUCAUCUUCUGACCGAGA
UCACCGAGAUCACGAUCCCGUGCCGGGUGACCGACCCCCAGCUCGUGGUGACCC
UGCACGAGAAGAAGGGCGACGUCGCGCUGCCGGUGCCGUACGACCACCAGCGG
GGCUUCUUCGGCAUCUUCGAGGACCGCAGCUACAUCUGCAAGACCACCAUCGG
GGACCGGGAGGUGGACAGCGACGCCUACUACGUGUACCGGCUGCAGGUGAGCU
CGAUCAACGUGAGCGUCAACGCCGUGCAGACCGUGGUGCGGCAGGGCGGAGAAC
AUCACGCUGAUGUGCAUCGUGAUCGGCAACGAGGUGGUCAACUUCGAGUGGAC
CUACCCGCGGAAGGAGAGCGGCCGGCUGGUGGAGCCGGUGACCGACUUCUCC
UGGACAUGCCGUACCAUAUCCGCAGCAUCCUGCACAUCCCCAGCGCCGAGCUGG
AGGACAGCGGCACCUACACCUGCAACGUGACCGAGUCGGUGAACGACCACCAG
GACGAGAAGGCCAUCAACAUCACGGUGGUCGAGAGCGGCUACGUGCGGCUGCU
GGGGGAGGUGGGCACCCUCCAGUUCGCCGAGCUGCACCCGGAGCCGGACCCUGC
AGGUGGUGUUCGAGGCGUACCCGCCGCCGACCGUGCUGUGGUUCAAGGACAAC
CGGACCCUGGGCGACAGCAGCGCCGGCGAGAUCGCCCUAGACCCCGGAACGU
CUCGGAGACGCGCUACGUGAGCGAGCUCACCCUGGUGCGGGUGAAGGUGGCCG
AGGCCGGCCACUACACCAUGCGGGCCUUCACGAGGACGCGGAGGUGCAGCUG
AGCUUCCAGCUGCAGAUCAACGUCCCGGUGCGGGUGCUGGAGCUGAGCGAGAG
CCACCCGGACAGCGGCGAGCAGACCGUGCGGUGCCGGGGCGCGGCAUGCCCC
AGCCGAACAUAUCUGGUCGGCCUGCCGGGACCUCAGCGGUGCCCGCGGGAG
CUGCCGCCGACCCUGCUGGGCAACAGCAGCGAGGAGGAGGCCAGCUGGAGAC
CAACGUGACGUACUGGGAGGAGGAGCAGGAGUUCGAGGUGGUCAGCACCCUGC
GGCUCCAGCACGUGGACCGGCCCGCUGAGCGUGCGCUGCACCCUGCGGAACGCC
GUGGGCCAGGACACCCAGGAGGUGAUCGUGGUCCCCACUCGCUGCCGUUCAA
GGUGGUGGUGAUCAGCGCCAUCCUGGCCUGGUGGUGCUCACCAUCAUCAGCC
UGAUAUCCUGAUAUAGCUGUGGCAGAAGAAGCCGCGGUACGAGAUCGGUGG
AAGGUCAUCGAGAGCGUGAGCAGCGACGGCCACGAGUACAUCUACGUGGACCC
GAUGCAGCUGCCGUACGACUCGACCUGGGAGCUGCCGCGGGACCAGCUCGUGC
UGGGCCGGACGCUUGGGGAGCGGCCGCCUUCGGCCAGGUGGUGGAGGCGACCGCC
CACGGCCUGAGCCACAGCCAGGCCACCAUGAAGGUCGCCGUGAAGAUGCUGAA
GAGCACCGCCCGCAGCUCGGAGAAGCAGGCCCUGAUGAGCGAGCUCAGAUCA
UGAGCCACCUGGGCCCCCACCUGAACGUGGUGAACCUUGCUGGGCGCGUGCACC
AAGGGCGGGCCGAUCUACAUAUACCCGAGUACUGCCGGUACGGCGACCUGGU
GGACUACCUCACCGGAACAAGCACACGUUCCUGCAGCACCAACAGCGACAAGC
GGCGGCCGCCGAGCGCCGAGCUGUACAGCAACGCCCUGCCGGUGGGCCUGCCGC
UGCCUCGCACGUCAGCCUACCCGGCGAGAGCGACGGCGGGUACAUGGACAUG
AGCAAGGACGAGAGCGUGGACUACGUGCCGAUGCUGGACAUGAAGGGCGACGU
GAAGUACGCCGACAUCGAGAGCUCGAACUACAUGGCCCCGUACGACAACUACG
UGCCGAGCGCCCCGGAGCGGACCUGCCGCGCGACCCUGAUAACGAGAGCCCGG
UGCUGAGCUACAUGGACCUGGUCGGCUUCAGCUACCAGGUGGCCAACGGCAUG

Fortsetzung Figur 22

GAGUUCCUGGCCAGCAAGAACUGCGUGCACCGGGACCUCGCCGCCCGGAACGU
GCUGAUCUGCGAGGGCAAGCUGGUGAAGAUCUGCGACUUCGGCCUGGCCCCGGG
ACAUCAUGCGGGACUCGAACUACAUCAGCAAGGGGAGCACCUUCCUGCCCCUG
AAGUGGAUGGCGCCGGAGAGCAUCUUAACAGCCUCUACACCACGCUGAGCGA
CGUGUGGUCGUUCGGCAUCCUGCUGUGGGAGAUUCUUCACCCUGGGCGGCACCC
CGUACCCGGAGCUGCCGAUGAACGAGCAGUUCUACAACGCCAUCAAGCGGGGC
UACCGCAUGGCCCAGCCGGCCACGCCAGCGACGAGAUUCUACGAGAUCAUGCA
GAAGUGCUGGGAGGAGAAGUUCGAGAUCCGGCCCCCGUUCAGCCAGCUCGUCC
UGCUGCUGGAGCGGCUGCUGGGCGAGGGGUACAAGAAGAAGUACCAGCAGGUG
GACGAGGAGUUCUCCGGAGCGACCACCCGGCCAUCUCCUGCGGAGCCAGGCGCG
GCUGCCGGGCUUCCACGGCCUGCGCAGCCCGCUGGACACCUCGAGCGUGCUGU
ACACCGCCGUGCAGCCGAACGAGGGCGACAACGACUACAUCAUCCCCCUCCCGG
ACCCGAAGCCGGAGGUGGCCGACGAGGGCCCGCUGGAGGGCAGCCCGAGCCUG
GCCAGCAGCACCCUGAACGAGGUGAACACGUCGAGCACCAUCAGCUGCGACAG
CCCCUGGAGCCGCAGGACGAGCCGGAGCCGGAGCCGCAGCUGGAGCUCCAGG
UCGAGCCGGAGCCCGAGCUGGAGCAGCUGCCGGACAGCGGGUGCCCGGCCCCG
CGGGCCGAGGCGGAGGACAGCUUCCUG

Figur 23

Her3 M34309 opti

AUGCGGGCCAACGACGCGCUGCAGGUGCUCGGCCUGCUGUUCAGCCUGGCCCCG
CGGGUCGGAGGUCGGCAACAGCCAGGCCGUGUGCCCCGGGCACCCUGAACGGCC
UGAGCGUGACGGGCGACGCCGAGAACAGUACCAGACCCUCUACAAGCUGUAC
GAGCGGUGCGAGGUGGUGAUGGGCAACCUGGAGAUUCGUGCUGACCGGGCACA
CGCCGACCUGAGCUUCCUGCAGUGGAUCCGGGAGGUCACCGGCUACGUGCUCG
UGGCCAUGAACGAGUUCAGCACCCUGCCCCUGCCGAACCUGCGGGUGGUGCGG
GGCACCCAGGUGUACGACGGCAAGUUCGCGAUUCUUCGUCAUGCUGAACUACAA
CACGAACAGCUCGCACGCCCUGCGGCAGCUCGCGCCUGACCCAGCUGACCGAGAU
CCUGAGCGGCGGCGUGUACAUCGAGAAGAACGACAAGCUGUGCCACAUGGACA
CCAUCGACUGGGCGGGACAUCGUGCGGGACCGGGACGCCGAGAUUCGUGGUGAAG
GACAACGGGCGGAGCUGCCCCGCCGUGCCACGAGGUGUGCAAGGGCCGGUGCUG
GGGCCCCGGGCAGCGAGGACUGCCAGACCCUGACCAAGACGAUCUGCGCCCCGC
AGUGCAACGGCCACUGCUUCGGCCCCAACCCGAACCAGUGCUGCCACGACGAG
UGCGCCGGGGGCGUCAGCGGCCCGCAGGACACCGACUGCUUCGCCUGCCGCCAC
UUAACGACAGCGGCGCGUGCGUCCCGCGGUGCCCCGCAGCCGCUCGUGUACAA
CAAGCUGACCUUCCAGCUGGAGCCCCAACCCGCACACCAAGUACCAGUACGGCG
GCGUGUGCGUGGGCCUCGUGCCCCGCACAACUUCGUGGUGGACCAGACCAGCUGC
GUCCGGGCCUGCCCCGCCGACAAGAUGGAGGUGGACAAGAACGGGCUGAAGAU
GUGCGAGCCGUGCGGCGGCCUGUGCCCCAAGGCCUGCGAGGGGCACCGGCAGCG
GCAGCCGGUUCAGACGGUGGACAGCAGCAACAUCGACGGGUUCGUGAACUGC
ACCAAGAUCUGGGCAACCUCGACUUCUGAUACCGGGCCUGAACGGCGACCC
GUGGCACAAGAUCGCCGGCCUGGACCCGGAGAAGCUGAACGUGUUCGGACCG
UGCGGGGAGAUACCGGCUACCUGAACAUCCAGUCGUGGGCCGCCGCACAUGCAC
AACUUCAGCGUCUUCAGCAACCUCACCACGAUCGGCGGGCGCAGCCUGUACAA
CCGGGGCUUCAGCCUGCUGAUCAUGAAGAACCUGAACGUGACCAGCCUGGGCU
UCCGGUUCGCUAAGGAGAUACGCGCCGGCCGGAUCUACAUCAGCGCGAACCGG
CAGCUGUGCACACACAGCCUGAACUGGACCAAGGUGCUGCGGGGGCCCCAC
CGAGGAGCGCCUGGACAUAAGCACAACCGGCCGCGGCGGGACUGCGUGGCCG
AGGGCAAGGUGUGCGACCCGCUUGUCAGCAGCGGGGGCUGCUGGGGGCCCCGGG
CCGGGCCAGUGCCUCUCGUGCCGGAACUACAGCCGGGGCGGGGUGUGCGUCAC
CCACUGCAACUUCUGAACGGCGAGCCGCGCGAGUUCGCCACGAGGCGGAGU
GCUUCAGCUGCCACCCCGAGUGCCAGCCGAUGGGCGGCACCGCCACGUGCAAC
GGCAGCGGCAGCGACACCUGCGCCAGUGCGCGCACUUCGGGGACGGGGCCGCAC
UGCGUGAGCUCGUGCCCGCACGGCGUGCUGGGCGCCAAGGGCCCGAUCUACAA
GUACCCGGACGUGCAGAACGAGUGCCGGCCCGGCCACGAGAACUGCACCCAGG
GCUGCAAGGGCCCGGAGCUGCAGGACUGCCUGGGGCAGACCCUGGUGCUCAUC
GGCAAGACCCACCUGACCAUGGCCCUGACGGUGAUUCGCCGGCCUGGUCUGAU
CUUCAUGAUGCUGGGCGGCACCUUCCUGUACUGGCGGGGGCCGGCGGAUCCAGA
ACAAGCGCGCCAUGCGGCGGUACCUCGAGCGGGGCGAGAGCAUCGAGCCGCUG
GACCCGAGCGAGAAGGCCAACAAAGGUGCUGGCGCGGAUCUUAAGGAGACCGA
GCUGCGGAAGCUGAAGGUGCUGGGGAGCGGCGUGUUCGGCACCGUGCACAAGG
GCGUCUGGAUCCCGGAGGGCGAGAGCAUCAAGAUCCGGUGUGCAUCAAGGUG
AUCGAGGACAAGAGCGGGCGCCAGUCGUUCCAGGCCGUGACCGACCACAUGC
CGCAUCGGCAGCCUGGACCACGCCACAUCGUGCGGCUGCUGGGCCUGUGCCC
CGGCAGCAGCCUGCAGCUCGUGACCCAGUACCUGCCGUGGGCAGCCUGCUGG
ACCACGUCCGGCAGCACCGGGGGCGCCUGGGGGCCGCAGCUCUGCUGAACUGG

Fortsetzung Figur 23

GGCGUGCAGAUCCGCAAGGGCAUGUACUACCUGGAGGAGCACGGCAUGGUGCA
CCGGAACCUGGCGGCCCGGAACGUGCUGCUCAAGAGCCCGUCGCAGGUGCAGG
UGGCCGACUUCGGCGUCGCCGACCUGCUGCCGCCGGACGACAAGCAGCUGCUG
UACAGCGAGGCCAAGACGCCCAUCAAGUGGAUGGCCCUGGAGAGCAUCCACUU
CGGCAAGUACACCCACCAGAGCGACGUGUGGAGCUACGGGGUGACCGUGUGGG
AGCUCAUGACCUCGCGCGGAGCCGUACGCCGGCCUGCGCCUGGCCGAGGUG
CCGGACCUGCUGGAGAAGGGCGAGCGGCUGGCCCAGCCGCAGAUUCGACCAU
CGACGUGUACAUGGUAUGGUGAAGUGCUGGAUGAUCGACGAGAACAUCCGGC
CGACCUUCAAGGAGCUCGCCAACGAGUUCACGCGGAUGGCCCGGGACCCGCCCC
GGUACCUGGUGAUCAAGCGCGAGAGCGGCCCGGGCAUCGCGCCGGGGCCGGAG
CCGCACGGCCUGACCAACAAGAAGCUGGAGGAGGUGGAGCUGGAGCCGGAGCU
GGACCUCGACCUGGACCUGGAGGCCGAGGAGGACAACCUGGCCACCACCACCC
UGGGCUCGGCCCUGAGCCUCCCCUGGGCACCCUGAACCGGCCGCGGGGCAGCC
AGAGCCUGCUGAGCCCGAGCUCGGGCUACAUGCCGAUGAACAGGGGAACCUG
GGCGGCAGCUGCCAGGAGAGCGCCGUGAGCGGCAGCAGCGAGCGGUGCCCGCG
GCCGGUCUCGCUGCACCCCAUGCCGCGGGGCUGCCUCGCCAGCGAGAGCAGCGA
GGGCCACGUGACGGGGAGCGAGGGCGGAGCUGCAGGAGAAGGUGAGCAUGUGCC
GCUCGCGGAGCCGGAGCCGGAGCCCGCGGCCGCGGGGCGACAGCGCCUACCACA
GCCAGCGCCACUCGCUGCUGACCCCGGUGACCCCGCUGAGCCCGCCCGGCCUGG
AGGAGGAGGACGUGAACGGCUACGUGAUGCCGGACACCCACCUCAAGGGCACC
CCGAGCAGCCGGGAGGGCACCCUGAGCAGCGUCGGGCUGUCGAGCGUGCUGGG
CACGGAGGAGGAGGACGAGGACGAGGAGUACGAGUACAUGAACCGGCGGCGGC
GGCACAGCCCGCCGCACCCGCCGCGCCCCAGCAGCCUGGAGGAGCUGGGCUACG
AGUACAUGGACGUGGGCAGCGACCUCUCGGCCAGCCUGGGCAGCACCCAGAGC
UGCCCGCUGCACCCGGUGCCGAUCAUGCCACCGCCGGCACCAACCCCGGACGAG
GACUACGAGUACAUGAACCGGCAGCGGGACGGGGCGGCCCGGGCGGCGACUA
CGCCGCCAUGGGCGCGUGCCCGGCCAGCGAGCAGGGGUACGAGGAGAUGCGGG
CCUUCAGGGCCCCGGGCCACCAGGCCCGCACGUGCACUACGCCCGGCUGAAGA
CCCUGCGGAGCCUGGAGGCCACGGACUCGGCGUUCGACAACCCCGACUACUGG
CACAGCCGCCUCUCCCCGAAGGCCAACGCCCAGCGGACC

Figur 24

Ep-Cam (KSA or GA733-2) M32325 or M33011 opti

AUGGCCCCGCCCCAGGUGCUGGCGUUCGGCCUCCUGCUGGCCGCCGCCACCGCC
ACGUUCGCCGCGGCCAGGAGGAGUGCGUCUGCGAGAACUACAAGCUGGCCGU
GAACUGCUUCGUGAACAACAACCGGCAGUGCCAGUGCACCAGCGUGGGGGCCC
AGAACACCGUGAUCUGCUCGAAGCUGGCCGCCAAGUGCCUGGUGAUGAAGGCG
GAGAUGAACGGCAGCAAGCUCGGCCGCCGGGCCAAGCCGGAGGGCGCCUUGCA
GAACAACGACGGCCUGUACGACCCGGACUGCGACGAGAGCGGCCUGUUAAGG
CCAAGCAGUGCAACGGGACCAGCACCUGCUGGUGCGUACAACCCGCCGGCGUG
CGGCGGACGGACAAGGACACCGAGAUCACCUGCAGCGAGCGGGUGCGGACCUA
CUGGAUCAUCAUCGAGCUGAAGCACAAAGGCCCGCGAGAAGCCGUACGACAGCA
AGUCGCUGCGGACCGCGCUCCAGAAGGAGAUAACCACGCGGUACCAGCUGGAC
CCGAAGUUAUCACCAGCAUCCUGUACGAGAACAACGUGAUCACCAUCGACCU
GGUGCAGAACAGCAGCCAGAAGACCCAGAACGACGUGGACAUCGCCGACGUCG
CCUACUACUUCGAGAAGGACGUGAAGGGCGAGAGCCUGUUCCACAGCAAGAAG
AUGGACCUGACCGUGAACGGCGAGCAGCUCGACCUGGACCCGGGCCAGACCCU
GAUCUACUACGUGGACGAGAAGGCCCCCGAGUUCUCGAUGCAGGGCCUGAAGG
CCGGGGUGAUCGCCGUGAUCGUCGUGGUGGUGAUCGCGGUGGUGGCCGGCAUC
GUCGUGCUGGUGAUCAGCCGGAAGAAGCGGAUGGCCAAGUACGAGAAGGCCGA
GAUCAAGGAGAUGGGCGAGAUGCACCGGGAGCUGAACGCC

Figur 25

PSMA AF007544 opti

AUGUGGAACCUUGCUCACGAGACCGACAGCGCCGUGGCGACGGCCCCGGCGCCC
GCGGUGGCUGUGCGCCGGCGCCCUGGUCCUGGCCGGGGGCUUCUUCUCCUGCUGG
GCUUCCUCUUCGGCUGGUUCAUCAAGUCGAGCAACGAGGCCACCAACAUCACC
CCCAAGCACACAUGAAGGCGUUCUCCUGGACGAGCUGAAGGCCGAGAACAUCAA
GAAGUUCUCCUGCACAACUUCACCCAGAUCCCGCACCUGGCCGGCACCCGAGCAGA
ACUUCACGUCUGGCCAAGCAGAUCCAGAGCCAGUGGAAGGAGUUCGGCCUCGAC
AGCGUGGAGCUGGCCACUACGACGUGCUGCUGAGCUACCCGAACAAGACCCA
CCCGAACUACAUCAGCAUCAUAACGAGGACGGGAACGAGAUUCUUAACACGU
CGCUGUUCGAGCCGCCGCCCGGGCUACGAGAACGUGAGCGACAUCGUGCCG
CCGUUCAGCGCCUUCAGCCCGCAGGGCAUGCCGGAGGGCGACCUGGUGUACGU
CAACUACGCGCGGACCGAGGACUUCUUAAGCUCGAGCGGGACAUGAAGAUA
ACUGCAGCGGCAAGAUCGUGAUCGCCCCGGUACGGCAAGGUGUUCGGGGGAAC
AAGGUGAAGAACGCCAGCUGGCCGGCGCCAAGGGCGUGAUCCUGUACAGCGA
CCCCGCCGACUACUUCGCGCCGGGCGUGAAGUCGUACCCGGACGGCUGGAACC
UGCCGGGCGGGGGCGUCCAGCGCGGCAACAUCUGAACCGGCGCCGGC
GACCCGCUACCCCGGGCUACCCCGCCAACGAGUACGCCUACCGGCGGGGGAUC
GCCGAGGCCGUGGGCCUGCCGAGCAUCCCGGUGCACCCGAUCGGCUACUACGA
CGCGCAGAAGCUGCUGGAGAAGAUGGGCGGCAGCGCCCCGCCGGACAGCAGCU
GGCGGGGCGAGCCUGAAGGUGCCCUACAACGUGGGGCCGGGCUUACCCGGCAAC
UUCUCGACCCAGAAGGUGAAGAUGCACAUCACAGCACCAACGAGGUCACGCG
GAUCUACAACGUGAUCGGCACCCUGCGGGGCGCCGUGGAGCCGGACCGCUACG
UGAUCCUCGGCGGGCACCGGGACAGCUGGGUGUUCGGCGGCAUCGACCCGCAG
AGCGGCGCCGCGUGGUCCACGAGAUUCGUGCGGAGCUUCGGCACCCUGAAGAA
GGAGGGCUGGCGGCCGCGGCGGACCAUCCUGUUCGCCAGCUGGGACGCGGAGG
AGUUCGGGCUGCUGGGCUCGACCGAGUGGGCCGAGGAGAACAGCCGCCUGCUC
CAGGAGCGGGGCGUGGCCUACAUCAACGCCGACAGCAGCAUCGAGGGCAACUA
CACCCUGCGGGUGGACUGCACGCCGCUGAUGUACAGCCUGGUGCACAACCUGA
CCAAGGAGCUGAAGAGCCCCGACGAGGGCUUCGAGGGCAAGUUCGCUUACGAG
AGCUGGACCAAGAAGAGCCCCGAGCCCGGAGUUCAGCGGGAUGCCGCGGAUCAG
CAAGCUGGGCUCGGGCAACGACUUCGAGGUGUUCUUCAGCGGCUGGGCAUCG
CCAGCGGCCGGGCCCCGCUACACCAAGAACUGGGAGACCAACAAGUUCAGCGGC
UACCCGCUGUACCACAGCGUCUACGAGACCUACGAGCUGGUGGAGAAGUUCUA
CGACCCGAUGUUAAGUACCACCUAGACGGUGGCGCAGGUGCGGGGCGGGAUGG
UGUUCGAGCUCGCCAACAGCAUCGUGCUGCCCUUCGACUGCCGGGACUACGCC
GUCGUGCUGCGGAAGUACGCCGACAAGAUCUACAGCAUCUCGAUGAAGCACCC
GCAGGAGAUGAAGACCUACAGCGUGAGCUUCGACAGCCUGUUCAGCGCCGUGA
AGAACUUCACCGAGAUCGCCAGCAAGUUCUGGAGCGGCUGCAGGACUUCGAC
AAGAGCAACCCGAUCGUGCUGCGGAUGAUGAACGACCAGCUCAUGUUCUGGA
GCGCGCGUUCUACGACCCGCUUGGGCCUGCCGGACCGGCCGUUCUACCGGCACGU
GAUCUACGCCCCCAGCAGCCACAACAAGUACGCCGGCGAGAGCUUCCCGGGCA
UCUACGACGCCCUGUUCGACAUCGAGAGCAAGGUCGACCCGUCGAAGGCCUGG
GGCGAGGUGAAGCGGCAGAUUCUACGUGGCCGCGUUCACCGUGCAGGCCGCCG
CGAGACCCUGAGCGAGGUGGCC

Figur 26

PSA M26663 opti

AUGUGGGUGCCGGUCGUGUUCCUGACCCUCAGCGUGACGUGGAUCGGCGCCGC
GCCCCUGAUCCUGUCGCGGAUCGUGGGCGGGUGGGAGUGCGAGAAGCACAGCC
AGCCGUGGCAGGUGCUGGUGGCCAGCCGCGGCCGGGCCGUCUGCGGCGGCGUG
CUGGUGCACCCGCAGUGGGUGCUGACCGCCGCCACUGCAUCCGGAACAAGAG
CGUGAUCCUCCUGGGCCGGCACAGCCUGUUCCACCCGGAGGACACCGGGCAGG
UGUUCCAGGUCAGCCACUCGUUCCCGCACCCGCUGUACGACAUGAGCCUGCUG
AAGAACCGGUUCCUCCGGCCCCGGCGACGACAGCAGCCACGACCUGAUGCUGCU
GCGCCUGAGCGAGCCGGCCGAGCUGACCGACGCGGUGAAGGUGAUGGACCUCU
CGACCCAGGAGCCGGCCCCUGGGCACCACGUGCUACGCCAGCGGCUGGGGCUCG
AUCGAGCCGGAGGAGUUCUGACCCCGAAGAAGCUGCAGUGCGUGGACCUGCA
CGUGAUCAGCAACGACGUGUGCGCCAGGUCCACCCCCAGAAGGUGACCAAGU
UCAUGCUGUGCGCCGGCCGGUGGACCGGGGGCAAGAGCACCUGCAGCGGCGAC
AGCGGCGGCCCCGUCUGUGCAACGGCGUGCUGCAGGGGAUCACCAGCUGGGG
CUCGGAGCCGUGCGCCUGCCGGAGCGGCCGAGCCUGUACACGAAGGUGGUGC
ACUACCGGAAGUGGAUCAAGGACACCAUCGUCGCGAACCCG

Figur 27

PSCA AF043498 opti

AUGAAGGCCGUGCUGCUCGCGCUGCUGAUGGCCGGCCUGGCCCUGCAGCCGGG
GACCGCCCUGCUCUGCUACAGCUGCAAGGCCCAGGUCUCGAACGAGGACUGCC
UGCAGGUGGAGAACUGCACGCAGCUGGGCGAGCAGUGCUGGACCGCCCGGAUC
CGCGCGGUGGGCCUGCUGACCGUGAUCAGCAAGGGCUGCAGCCUGAACUGCGU
GGACGACAGCCAGGACUACUACGUGGGCAAGAAGAACAUCACCUUGCUGCGACA
CCGACCUCUGCAACGCCAGCGGCGCCACGCCCUGCAGCCGCGCGCCGCGAUGC
UGGCCCUGCUGCCGGCCCUGGGGCUCCUGCUGUGGGGCCC GGCCAGCUG

Figur 28

Vimentin Z19554

AUGAGCACCCGGUCGGUGAGCAGCAGCAGCUACCGCCGGAUGUUCGGCGGGCC
GGGCACGGCCAGCCGGCCUCGAGCAGCCGGAGCUACGUCACCACCAGCACCCG
GACCUACAGCCUGGGCUCGGCGCUCCGGCCGAGCACCAGCCGCAGCCUGUACGC
CAGCAGCCCGGGCGGCGUGUACGCCACGCGGUCGAGCGCCGUGCGGCUGCGGA
GCAGCGUGCCGGGCGUGCGGCUGCUGCAGGACAGCGUGGACUUCAGCCUGGCC
GACGCCAUCAACACCGAGUUAAGAACACCCGGACCAACGAGAAGGUCGAGCU
CCAGGAGCUGAACGACCGCUUCGCGAACUACAUCGACAAGGUGCGGUUCCUGG
AGCAGCAGAACAAGAUCUGCGGCCGAGCUGGAGCAGCUCAAGGGGCAGGGC
AAGUCGCGGCUGGGCGACCUGUACGAGGAGGAGAUGC GGGAGCUGCGGCGGCA
GGUGGACCAGCUGACCAACGACAAGGCCCGCGUGGAGGUGGAGCGGGACAACC
UGGCCGAGGACAUAUGCGGCUCCGGGAGAAGCUGCAGGAGGAGAUGCUGCAG
CGGGAGGAGGCCGAGAACACCCUGCAGAGCUUCCGGCAGGACGUGGACAACGC
CAGCCUGGCGCGCCUGGACCUCGAGCGGAAGGUCGAGAGCCUGCAGGAGGAGA
UCGCCUUCUGAAGAAGCUGCACGAGGAGGAGAUCCAGGAGCUGCAGGCCAG
AUCCAGGAGCAGCACGUGCAGAUCGACGUGGACGUGAGCAAGCCGGACCUGAC
GGCCGCCCUCGGGACGUGCGGCAGCAGUACGAGAGCGUGGCCGCGAAGAACC
UGCAGGAGGCCGAGGAGUGGUACAAGUCGAAGUUCGCCGACCUGAGCGAGGCC
GCCAACCGGAACAACGACGCCUCGCGGCAGGCGAAGCAGGAGAGCACCGAGUA
CCGCCGGCAGGUCCAGAGCCUGACCUGCGAGGUGGACGCCUGAAGGGCACCA
ACGAGAGCCUCGAGCGGCAGAUUCGGGAGAUGGAGGAGAACUUCGCCGUGGAG
GCCGCCAACUACCAGGACACCAUCGGCCGGCUGCAGGACGAGAUCCAGAACAU
GAAGGAGGAGAUGGCCCGGCACCUGCGCGAGUACCAGGACCUGCUGAACGUGA
AGAUGGCGCUGGACAUCGAGAUCCGCCACCUACCGGAAGCUCCUGGAGGGCGAG
GAGAGCCGGAUCUCGUGCCGCGUGCCCAACUUCAGCAGCCUGAACCUCCGCGGA
GACGAACCUCGACAGCCUGCCGCGUGGUGGACACCCACAGCAAGCGGACCUUCC
UGAUCAAGACCGUGGAGACCCGGGACGGGCAGGUCAUCAACGAGACCAGCCAG
CACCACGACGACCUGGAG

Figur 29

Adipose differentiation antigen X97324 opti

AUGGCCAGCGUGGCGGUCGACCCGCAGCCCU CGGUGGUGACCCGGGUGGUGAA
CCUGCCGCUCGUGAGCAGCACGUACGACCUGAUGAGCAGCGCCUACCUGAGCA
CCAAGGACCAGUACCCGUACCUGAAGUCGGUCUGCGAGAUGGCCGAGAACGGC
GUGAAGACCAUACCCAGCGUGGCCAUGACCAGCGCCCUGCCGAUCAUCCAGAA
GCUGGAGCCGCAGAUCCGCCGUGGCGAACACCUACGCCUGCAAGGGGCUCGACC
GCAUCGAGGAGCGGCUGCCGAUCCUGAACCCAGCCCAGCACGCAGAUCCGUGGCC
AACGCCAAGGGCGCCGUGACCCGGCGCCAAGGACGCGGUCACCACCACCGUGACC
GGCGCCAAGGACAGCGUGGCCAGCACGAUACCCGGCGUGAUGGACAAGACCAA
GGGCGCCGUGACCCGGGUCGGUGGAGAAGACCAAGAGCGUCGUGAGCGGCAGCA
UCAACACCGUGCUGGGCAGCCGGAUGAUGCAGCUGGUGAGCUCGGGCGUGGAG
AACGCCCUAGACGAAGAGCGAGCUCCUGGUGGAGCAGUACCUGCCGCUGACCGA
GGAGGAGCUGGAGAAGGAGGCCAAGAAGGUCGAGGGCUUCGACCUGGUGCAGA
AGCCGAGCUACUACGUGCGGCUCGGCAGCCUGAGCACCAAGCUGCACAGCCGG
GCGUACCAGCAGGCCCUUGUCGCGGGUGAAGGAGGCCAAGCAGAAGAGCCAGCA
GACCAUCAGCCAGCUGCACAGCACCGUGCACCUGAUCGAGUUCGCCCCGCAAGA
ACGUGUACAGCGCCAACCAGAAGAUCCAGGACGCCCAGGACAAGCUCUACCUG
AGCUGGGUCGAGUGGAAGCGGUCGAUCGGGUACGACGACACCGACGAGAGCCA
CUGCGCGGAGCAGUUCGAGAGCCGGACGCUGGCCAUCCGCCCGGAACCUGACCC
AGCAGCUGCAGACCACCUGCCACACCCUGCUCAGCAACAUCCAGGGCGUGCCGC
AGAACAUCCAGGACCAGGCCAAGCACAUGGGCGUGAUGGCCGGCGACAUCUAC
AGCGUGUUCGGAACGCCGCGAGCUUCAAGGAGGUGUCGGACAGCCUGCUGAC
CAGCAGCAAGGGCCAGCUGCAGAAGAUGAAGGAGAGCCUGGACGACGUGAUGG
ACUACCUGGUCAACAACACGCCGCUAACUGGCUGGUGGGCCCGUUCUACCCCC
AGCUGACCGAGAGCCAGAACGCCAGGACCAGGGGGCCGAGAUGGACAAGUCG
AGCCAGGAGACCCAGCGGAGCGAGCACAAAGACCCAC

Figur 30

Beta actin M10277 opti

AUGGACGACGACAUCGCCGCGCUGGUGGUCGACAACGGCAGCGGGAUGUGCAA
GGCCGGCUUCGCCGGCGACGACGCCCCGCGGGCCGUGUCCCCUCGAUCGUGGG
CCGCCCCGCGGCACCAGGGCGUGAUGGUGGGCAUGGGGCAGAAGGACAGCUACG
UGGGCGACGAGGCCCAGAGCAAGCGGGGCAUCCUCACCCUGAAGUACCCGAUC
GAGCACGGCAUCGUCACGAACUGGGACGACAUGGAGAAGAUCUGGCACACAC
CUUCUACAACGAGCUGCGGGUGGCGCCGGAGGAGCACCCGGUGCUGCUGACCG
AGGCCCCGCGUAACCCCAAGGCCAACCGGGAGAAGAUGACCCAGAUAUGUUC
GAGACCUUCAACACCCCGGCCAUGUACGUGGCCAUCCAGGCCGUGCUCAGCCU
GUACGCGAGCGGCCGGACGACCGGCAUCGUGAUGGACAGCGGGGACGGCGUCA
CCCACACCGUGCCGAUCUACGAGGGCUACGCCCUGCCGCACGCCAUCCUGCGCC
UGGACCUGGCCGGCCGGGACCUCACCGACUACCUGAUGAAGAUCUGACCGAG
CGGGGCUACUCGUUCACGACCACCGCCGAGCGGGAGAUCGUGCGGGACAUCAA
GGAGAAGCUGUGCUACGUGGCCCUUGGACUUCGAGCAGGAGAUGGCGACCGCCG
CCAGCAGCAGCAGCCUGGAGAAGAGCUACGAGCUCCCGGACGGCCAGGUGAUC
ACCAUCGGGAACGAGCGGUUCCGCGUGCCCGGAGGCCCUGUUCCAGCCCUCGUU
CCUGGGCAUGGAGAGCUGCGGCAUCCACGAGACCACGUUCAACAGCAUCAUGA
AGUGCGACGUGGACAUCCGGAAGGACCUGUACGCCAACACCGUCCUGAGCGGC
GGCACCACCAUGUACCCGGGCAUCGCCGACCGGAUGCAGAAGGAGAUACCCGC
GCUGGCCCCGAGCACCAUGAAGAUAAGAUAUCGCCCCGCCGGAGCGGAAGU
ACAGCGUGUGGAUCGGGGGCUCGAUCCUCGCCAGCCUGAGCACGUUCCAGCAG
AUGUGGAUCAGCAAGCAGGAGUACGACGAGAGCGGCCCCGAGCAUCGUGCACCG
GAAGUGCUUC

Figut 31

Met Protooncogen J02958 opti

AUGAAGGCCCCGGCGGUGCUGGCCCCCGGCAUCCUCGUCCUGCUGUUCACCCUG
GUGCAGCGGAGCAACGGGGAGUGCAAGGAGGCCCUGGCCAAGUCGGAGAUGAA
CGUGAACAUGAAGUACCAGCUGCCGAACUUCACGGCCGAGACCCCGAUCCAGA
ACGUGAUCCUCCACGAGCACCACAUCUUCUGGGCGCCACCAACUACAUCUACG
UGCUGAACGAGGAGGACCUGCAGAAGGUGGCGGAGUACAAGACCGGCCCGGUC
CUGGAGCACCCGGACUGCUUCCCGUGCCAGGACUGCAGCAGCAAGGCCAACCU
GAGCGGCGGCGUGUGGAAGGACAACAUCAACAUGGCCUCUGUGGUGGACACCU
ACUACGACGACCAGCUGAUCAGCUGCGGCAGCGUGAACCGCGGGACCUGCCAG
CGGCACGUGUUCUUCCCCACAACCACACGGCCGACAUCAGUCGGAGGUCCACUGC
AUCUUCAGCCCGCAGAUUCGAGGAGCCGAGCCAGUGCCCGGACUGCGUGGUGAG
CGCCCUUGGGCGCCAAGGUGCUGAGCAGCGUGAAGGACCGGUUCAUCAACUUCU
UCGUGGGCAACACCAUCAACUCGAGCUACUUCCCGGACCACCCGCUGCACAGCA
UCAGCGUCCGGCGGCUGAAGGAGACCAAGGACGGCUUCAUGUUCUCACCGAC
CAGAGCUACAUCGACGUGCUGCCCGAGUUCGCGGACAGCUACCCGAUCAAGUA
CGUGCACGCGUUCGAGUCGAACAACUUCAUCUACUUCUGACCGUGCAGCGCG
AGACCCUGGACGCCCAGACGUUCCACACCCGGAUCAUCCGGUUCUGCAGCAUC
AACAGCGGCCUGCACAGCUACAUGGAGAUGCCGCUGGAGUGCAUCCUCACCGA
GAAGCGGAAGAAGCGGAGCACCAAGAAGGAGGUGUACAACAUCUGCAGGCCG
CCUACGUGAGCAAGCCGGGCGCCAGCUGGCCCGGCAGAUCCGGGGCGUCGCUG
AACGACGACAUCUCUGUUCGGCGUCUUCGCCCAGAGCAAGCCGGACAGCGCCGA
GCCGAUGGACCGCAGCGCCAUGUGCGCCUUCUUCCAUAAGUACGUGAACGACU
UCUUCAACAAGAUCGUGAACAAGAACAACGUGCGGUGCCUGCAGCACUUCUAC
GGCCCGAACACGAGCACUGCUUCAACCGGACCCUCCUGCGGAACAGCAGCGGC
UGCGAGGCCCGGCGGGACGAGUACCGCACCGAGUUCACGACCGCGCUGCAGCG
GGUGGACCUUGUUCAUGGGCCAGUUCUCGGAGGUGCUGCUGACCAGCAUCAGCA
CCUUCAUCAAGGGCGACCUCACCAUCGCCAACCUUGGGGACCAGCGAGGGCCGG
UUCAUGCAGGUCGUGGUGAGCCGGAGCGGCCCGUCGACGCCGCACGUGAACUU
CCUGCUGGACAGCCACCCGGUGAGCCCGGAGGUGAUCGUCGAGCACACCCUGA
ACCAGAACGGCUACACCCUGGUGAUCACCGGCAAGAAGAUACCAAGAUCUUCC
CUAACGGCCUGGGGUGCCGGCACUUCAGAGCUGCAGCCAGUGCCUGAGCGC
CCCGCCGUUCGUGCAGUGCGGCUGGUGCCACGACAAGUGCGUGCGGUCGGAGG
AGUGCCUGAGCGGCACCUGGACGCAGCAGAUUCUGCCUGCCGGCCAUCUACAAG
GUGUUCUUCCGAACAGCGCCCCGCUGGAGGGCGGCACCCGCCUCACCAUCUGCGGC
UGGGACUUCGGGUUCCGGCGGAACAACAAGUUCGACCUGAAGAAGACCCGGGU
GCUGCUGGGCAACGAGAGCUGCACCCUGACCCUGAGCGAGAGCACGAUGAACA
CCCUCAAGUGCACCGUCGGCCCCGCCAUGAACAAGCACUUCAACAUGUCGAUC
AUCAUCAGCAACGGCCACGGCACCAACCCAGUACAGCACCUUCAGCUACGUGGA
CCCGGUGAUCACGAGCAUCAGCCCGAAGUACGGCCCGAUGGCGGGCGGGACCC
UGCUGACCCUGACCGGCAACUACCUGAACUCGGGCAACAGCCGGCACAUACGC
AUCGGCGGCAAGACCUGCACCCUGAAGAGCGUGAGCAACAGCAUCCUCGAGUG
CUACACGCCGGCCAGACCAUCUCGACCGAGUUCGCCGUGAAGCUGAAGAUCG
ACCUGGCCAACCGGGAGACCAGCAUCUUCAGCUACCGCGAGGACCCGAUCGUG
UACGAGAUCCACCCACCAAGAGCUUCAUCAGCACCUUGGUGGAAGGAGCCGCU
GAACAUCGUCAGCUUCCUGUUCUGCUUCGCCUCGGGCGGGAGCACGAUACCG
GCGUGGGCAAGAACCUGAACAGCGUGAGCGUGCCGCGGAUGGUGAUAACGUG
CACGAGGCCGGCCGGAACUUCACCGUCGCGUGCCAGCACCGGAGCAACAGCGA

Fortsetzung Figur 31

GAUCAUCUGCUGCACCACCCCGUCGCUCCAGCAGCUGAACCUGCAGCUGCCGCU
GAAGACCAAGGCCUUCUUCAUGCUGGACGGCAUCCUCAGCAAGUACUUCGACC
UGAUCUACGUGCACAACCCGGUGUUAAGCCCUUCGAGAAGCCGGUGAUGAUC
AGCAUGGGGAACGAGAACGUGCUGGAGAUCAAGGGCAACGACAUCGACCCGGA
GGCCGUGAAGGGGCGAGGUCCUGAAGGUGGGCAACAAGAGCUGCGAGAACAUC
ACCUGCACAGCGAGGCCGUGCUGUGCACGGUGCCGAACGACCUCCUGAAGCUG
AACAGCGAGCUGAACAUCGAGUGGAAGCAGGCCAUCUCGAGCACCGUGCUGGG
CAAGGUGAUCGUCCAGCCGGACCAGAACUUCACCCGGCCUGAUCGCCGGGGUGG
UGAGCAUCAGCACCCGCGCUCCUGCUGCUGCUGGGCUUCUUCUGUGGCUCAAG
AAGCGGAAGCAGAUCAAGGACCUGGGCAGCGAGCUGGUGCGGUACGACGCCCG
CGUGCACACCCCGCACCUUGGACCCGGCUGGUGAGCGCCCGGUCGGUCAGCCCCAC
CACGGAGAUGGUGAGCAACGAGAGCGUGGACUACCGGGCCACCUUCCCGGAGG
ACCAGUUCCCGAACAGCAGCCAGAACGGCUCGUGCCGGCAGGUGCAGUACCCG
CUGACCGACAUGAGCCCGAUCCUCACCAGCGGCGACAGCGACAUCAGCAGCCCC
CUGCUGCAGAACACCGUGCACAUCGACCUUGUCGGCCCUGAACCCCGAGCUGGU
GCAGGCCGUCCAGCACGUGGUGAUCGGCCCCGAGCAGCCUCAUCGUGCACUUA
ACGAGGUGAUCGGGCGGGGCCACUUCGGCUGCGUGUACCACGGCACCCUGCUG
GACAACGACGGCAAGAAGAUCCACUGCGCGGUCAAGAGCCUGAACCGCAUCAC
GGACAUCGGCGAGGUGAGCCAGUUCUGACCGAGGGGAUCAUCAUGAAGGACU
UCAGCCACCCGAACGUGCUGUCGCUCCUGGGCAUCUGCCUGCGGAGCGAGGGC
AGCCCGCUGGUGGUGCUGCCGUACAUGAAGCACGGCGACCUGCGGAACUUCAU
CCGGAACGAGACCCACAACCCGACCGUGAAGGACCUCAUCGGCUUCGGCCUGC
AGGUCGCCAAGGCCAUGAAGUACCUGGCCAGCAAGAAGUUCGUGCACCCGGGAC
CUGGCCGCCCCGGAACUGCAUGCUGGACGAGAAGUUCACCGUGAAGGUGGCGGA
CUUCGGGCUGGCCCCGCGACAUGUACGACAAGGAGUACUACAGCGUGCACAACA
AGACCGGCGCCAAGCUCCCCGUGAAGUGGAUGGCCCUUGGAGAGCCUGCAGACG
CAGAAGUUCACCACCAAGUCGGACGUCUGGAGCUUCGGCGUGGUGCUGUGGGA
GCUGAUGACCCGGGGCGCCCCGCCGUACCCGGACGUGAACACCUUCGACAUCAC
CGUGUACCUGCUCCAGGGCCGGCGGCUGCUGCAGCCGGAGUACUGCCCGGACC
CCCUGUACGAGGUGAUGCUGAAGUGCUGGCACCCGAAGGCCGAGAUGCGGCCG
AGCUUCAGCGAGCUGGUCAGCCGGAUCAGCGCGAUCUUCUCGACGUUCAUCGG
CGAGCACUACGUGCACGUGAACGCCACCUACGUGAACGUGAAGUGCGUGGCCC
CGUACCCGAGCCUCCUGAGCAGCGAGGACAACGCCGACGACGAGGUCGACACC
CGCCCGGCCAGCUUCUGGGAGACCAGC

Figur 32

Carbonic anhydrase isoform G250 X66839 opti

AUGGCCCCGCUGUGCCCCAGCCCCGUGGCUCCCGCUGCUGAUGCCGGCGCCGGCC
CCGGGCCUGACCGUGCAGCUGCUGCUCUCGCUGCUGCUGCUGAUGCCCGUCCAC
CCGCAGCGGCUGCCGCGCAUGCAGGAGGACAGCCCGCUCGGGGGGCGGCAGCAG
CGGCGAGGACGACCCGCUGGGGCGAGGAGGACCUGCCGAGCGAGGAGGACAGCC
CCCGGGAGGAGGACCCGCCGGGCGAGGAGGACCUGCCGGGGGAGGAGGACCUG
CCGGGCGAGGAGGACCUGCCGGAGGUGAAGCCCAAGUCGGAGGAGGAGGGCAG
CCUCAAGCUGGAGGACCUGCCGACGGUGGAGGCCCCGGGCGACCCGCAGGAGC
CGCAGAACAACGCCACCGGGACAAGGAGGGCGACGACCAGAGCCACUGGCGG
UACGGCGGGGACCCGCCUGGCCGCGGGUGAGCCCGGCCUGCGCCGGCCGGUUC
CAGAGCCCGGUGGACAUCGCCCCGCAGCUGGCGGCCUUCUGCCCGGCCUGCGG
CCCCUGGAGCUCCUGGGCUUCCAGCUGCCGCCGCUGCCGGAGCUGCGGCUGCGG
AACAACGGCCACAGCGUGCAGCUCACCCUGCCGCCGGGCCUGGAGAUGGCCCCU
GGGCCCCGGGCGGGAGUACCGGGCCUGCAGCUGCACCUCACUGGGGCGCCGC
GGGCCGCCCGGGCUCGGAGCACACCGUCGAGGGCCACCGGUUCCCGGCCGAGA
UCCACGUGGUGCACCUGAGCACCGCCUUCGCCCCGGGUGGACGAGGCCUUGGGC
CGGCCGGGCGGGCUGGCCGUGCUGGCGGCCUUCUCCUGGAGGAGGGCCCCGGAGGA
GAACAGCGCCUACGAGCAGCUCUCCUGAGCCGGCUGGAGGAGAUCCGCCAGGAGG
GCAGCGAGACCCAGGUGCCGGGCCUGGACAUCAGCGCCUUGCUGCCCUCCGAC
UUCAGCCGGUACUCCAGUACGAGGGCAGCCUCACCACGCCGCCGUGCGCCAG
GGGGUCAUCUGGACCGUGUUAACAGACCGUGAUGCUGAGCGCGAAGCAGCU
GCACACCCUGAGCGACACCCUGUGGGGGCCCGGGCGACAGCCGCCUGCAGCUCAA
CUUCCGGGCCACCCAGCCGCUGAACGGCCGGGUGAUCGAGGCCUCGUUCCCGGC
CGGCGUGGACAGCAGCCCCCGGGCCGCCGAGCCGGUGCAGCUGAACAGCUGCC
UGGCGGCCGGCGACAUCUGGCCUUGGUCUUCGGGCUCCUGUUCGCCGUGACG
AGCGUGGCCUUCUGGUGCAGAUGC GGCGGCAGCACCGCCGGGGCACCAAGGG
CGGCGUGAGCUACCGGCCGGCCGAGGUGGCGGAGACCGGCGCC

Figur 33

Cytochrome p450 AF450132 opti

AUGGGCACCAAGCCUGUCGCCGAACGACCCCUGGCCGCUCAACCCGCUGAGCAUC
CAGCAGACGACCCUGCUGCUGCUGCUCAGCGUGCUGGCCACCGUCCACGUGGG
GCAGCGGCUGCUGCGCCAGCGGCGGCGGCAGCUGCGGAGCGCGCCGCCGGGCC
GUUCGCCUUGCCCCUGAUCGGCAACGCCGCCGCCGUGGGCCAGGCCGCGCACCU
CAGCUUCGCCCGGCUGGCCCGCCGGUACGGCGACGUGUCCAGAUCGGCUGG
GCAGCUGCCCGAUCGUGGUGCUGAACGGGGAGCGGGCCAUCCACCAGGCCUG
GUCCAGCAGGGCUCGGCCUUCGCGGACCGGCCGCCUUCGCCAGCUUCCGGGU
GGUGAGCGGCGGCCGCGCAGCAUGGCCUUCGGCCACUACAGCGAGCACUGGAAGG
UGCAGCGGCGGGCCGCCACAGCAUGAUGCGGAACUUCUUCACCCGGCAGCCG
CGGUCGCGCCAGGUGCUGGAGGGCCACGUGCUCAGCGAGGCGCGGGAGCUGGU
CGCCUGCUGGUGCGGGGGAGCGCCGACGGCGCCUUCUGGACCCGCGGCCGCU
GACCGUGGUGGCCGUGGCCAACGUGAUGAGCGCGGUCUGCUUCGGCUGCCGGU
ACAGCCACGACGACCCCGAGUUCGGGAGCUCCUGAGCCACAACGAGGAGUUC
GGCCGCACCGUGGGCGCCGGCUCGCUUGGUGGACGUGAUGCCGUGGCUGCAGUA
CUUCCCGAACC CGGUGCGGACGGUGUUCGGGAGUUCGAGCAGCUGAACCGGA
ACUUCAGCAACUUAUCCUGGACAAGUUCUCCGGCACUGCGAGAGCCUGCGG
CCGGGGGCGCCCCGCGCGACAUGAUGGACGCCUUAUCCUGAGCGCCGAGAA
GAAGGCGGCGCGGACAGCCACGGCGGCGGCGCCCGGCUGGACCUGGAGAACG
UCCCCGCCACCAUCACCGACAUCUUCGGCGCCAGCCAGGACACCCUGUCGACCG
CCCUCCAGUGGCUGCUGCUGCUGUUCACCCGGUACCCGGACGUGCAGACGCGG
GUGCAGGCGGAGCUGGACCAGGUGGUGGGGCGGGACCGGCUCCCGUGCAUGGG
CGACCAGCCGAACCUGCCGUACGUGCUGGCCUUCUGUACGAGGCCAUGCGCU
UCAGCAGCUUCGUCCCGGUGACCAUCCCCACGCCACCACCGCCAACACCAGCG
UGCUGGGCUUACCACAUCCCGAAGGACACCGUGGUGUUCGUGAACAGUGGAGC
GUCAACCACGACCCGCUGAAGUGGCCGAACCCGGAGAACUUCGACCCGGCCCG
GUUCCUCGACAAGGACGGCCUGAUAACAAGGACCUGACGAGCCGGGUGAUGA
UCUUCUCGGUGGGCAAGCGGCGGUGCAUCGGCGAGGAGCUGAGCAAGAUGCAG
CUGUUCUGUUAUCAGCAUCCUCGCGCACCAUGGCGACUUCGGGGCCAACCCC
AACGAGCCGGCCAAGAUGAACUUCAGCUACGGGCUGACCAUCAAGCCGAAGAG
CUUCAAGGUGAACGUGACCCUGCGCGAGAGCAUGGAGCUGCUGGACUCGGCCG
UGCAGAACCUGCAGGCCAAGGAGACCUGCCAG

Figur 34

Cyclin D1 X59798 opti

AUGGAGCACCAGCUGCUCUGCUGCGAGGUGGAGACCAUCCGGCGCGCCUACCC
GGACGCGAACCUGCUGAACGACCGGGUCCUGCGGGCCAUGCUGAAGGCCGAGG
AGACGUGCGCCCCCAGCGUGUCGUACUUCAAGUGCGUGCAGAAGGAGGUGCUG
CCGAGCAUGC GGAAGAUCGUGGCCACCUGGAUGCUCGAGGUGUGCGAGGAGCA
GAAGUGCGAGGAGGAGGUCUCCCCGCUGGCCAUGAACUACCUGGACCGGUUCC
UGAGCCUGGAGCCGGUGAAGAAGAGCCGGCUGCAGCUCCUGGGCGCGACCUGC
AUGUUCGUGGCCAGCAAGAUGAAGGAGACCAUCCCGCUGACCGCCGAGAAGCU
GUGCAUCUACACCGACAACAGCAUCCGCCCCGAGGAGCUGCUGCAGAUGGAGC
UCCUGCUGGUGAACAAAGCUGAAGUGGAACCUGGCCGCCAUGACGCCCCACGAC
UUCAUCGAGCACUCCUGUCGAAGAUGCCGGAGGCCGAGGAGAACAAAGCAGAU
CAUCCGGAAGCACGCGCAGACCUUCGUGGCCCUUCUGCGCCACCGACGUGAAGU
UCAUCAGCAACCCGCCGAGCAUGGUCGCCGCCGGGAGCGUGGUGGCCGCGGUG
CAGGGCCUGAACCUGCGGAGCCCCGAACAACUCCUGAGCUACUACCGGCUGAC
CCGGUUCUGUCGCGGGUGAUAAGUGCGACCCGGACUGCCUCCGCGCCUGCC
AGGAGCAGAUUCGAGGCCCUUCUGGAGAGCAGCCUGCGGCAGGCCCAGCAGAAC
AUGGACCCCAAGGCCGCCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGUGGACCU
GGCGUGCACCCCGACCGACGUCCGGGACGUGGACAUC

Figur 35

Cyclin M15796 opti

AUGUUCGAGGCCCGGCUGGUGCAGGGCAGCAUCCUCAAGAAGGUCCUGGAGGC
GCUGAAGGACCUGAUCAACGAGGCCUGCUGGGACAUCUCGAGCAGCGGGGUGA
ACCUGCAGAGCAUGGACAGCAGCCACGUGUCGUGGUGCAGCUCACCCUGCGC
AGCGAGGGCUUCGACACGUACCGGUGCGACCGGAACCUGGCCAUUGGGCGUGAA
CCUGACCAGCAUGAGCAAGAUCUGAAGUGCGCCGGCAACGAGGACAUCAUCA
CCCUGCGGGCCGAGGACAACGCCGACACCCUCGCGCUGGUGUUCGAGGCCCCGA
ACCAGGAGAAGGUCAGCGACUACGAGAUGAAGCUGAUGGACCUGGACGUGGAG
CAGCUGGGCAUCCCCGAGCAGGAGUACAGCUGCGUGGUGAAGAUGCCGUCGGG
CGAGUUCGCCCCGGAUCUGCCGGGACCUGAGCCACAUCGGGGACGCCGUGGUGA
UCAGCUGCGCCAAGGACGGCGUCAAGUUCAGCGCCAGCGGCGAGCUCGGCAAC
GGCAACAUCAAGCUGAGCCAGACCUCGAACGUGGACAAGGAGGAGGAGGCGGU
GACCAUCGAGAUGAACGAGCCGGUGCAGCUGACGUUCGCCCUGCGCUACCUGA
ACUUCUUCACCAAGGCCACCCCGCUGAGCAGCACCGUGACCCUCAGCAUGAGCG
CCGACGUGCCGUGGUCGUGGAGUACAAGAUCGCCGACAUGGGGCCACCUGAAG
UACUACCUGGCCCCGAAGAUCGAGGACGAGGAGGGGAGC

Figur 36

DAM X82539 (MAGE-Xp) opti

AUGCCGCGGGGCCAGAAGAGCAAGCUGCGCGCCCGGGAGAAGCGGCGGAAGGC
GCGGGAGGAGACCCAGGGGCUCAAGGUGCGGCACGCCACGGCCGCGGAGAAGG
AGGAGUGCCCCUCGAGCAGCCCGGUCCUGGGCGACACCCCGACCAGCAGCCCGG
CCGCCGGCAUCCCGCAGAAGCCGCAGGGGCGCGCCCCCGACCACCACCGCCGCGG
CCGCCGUGAGCUGCACGGAGUCGGACGAGGGCGCCAAGUGCCAGGGCGAGGAG
AACGCGAGCUUCAGCCAGGCCACCACCAGCACCGAGAGCAGCGUGAAGGACCC
GGUGGCCUUGGGAGGCCGGAUGCUGAUGCACUUCAUCCUGCGCAAGUACAAGA
UGC GGGAGCCGAUCAUGAAGGCCGACAUGCUGAAGGUGGUGGACGAGAAGUAC
AAGGACCACUUCACCGAGAUCCUGAACGGCGCCUCGCGGCGGCUCGAGCUGGU
CUUCGGCCUGGACCUGAAGGAGGACAACCCGAGCAGCCACACCUACACGCUGG
UGAGCAAGCUGAACCUCACCAACGACGGCAACCUGAGCAACGACUGGGACUUC
CCGCGGAACGGCCUGCUGAUGCCCCUGCUGGGGCGUGAUCUCCUCAAGGGGAA
CAGCGCGACCGAGGAGGAGAUUCUGGAAGUUCAUGAACGUGCUGGGCGCCUACG
ACGGCGAGGAGCACCUGAUCUACGGCGAGCCGCGGAAGUUCAUCACCCAGGAC
CUGGUGCAGGAGAAGUACCUGAAGUACGAGCAGGUGCCGAACUCGGACCCGCC
GCGCUACCAGUUCUUGUGGGGCCCCGCGGGCCUACGCCGAGACCACCAAGAUGA
AGGUCCUCGAGUUCUUGGCCAAGAUGAACGGCGCCACGCCCCGGGACUUCCTCG
AGCCACUACGAGGAGGCGCUGCGGGACGAGGAGGAGCGGGGCCAGGUGCGGAG
CAGCGUGCGCGCCCGGGCGGCGGACCACCGCCACCACCUUCGGGGCCCGGAGCCG
CGCCCCGUUCAGCCGGUCGAGCCACCCGAUG

Figur 37

HCV polyprotein L20498 opti

AUGAGCACCAACCCGAAGCCCCAGCGGAAGACGAAGCGCAACACCAACCGGCG
GCCGCAGGACGUGAAGUUCCCCGGGCGGGGGCCAGAUCGUCGGCGGGCGUGUACC
UGCUCGCGCGGGCGGGGCCCCGCGGCUGGGCGUGCGCGCCACCCGGAAGACCUCGG
AGCGGAGCCAGCCGCGGGGGCGGGCGGCAGCCCAUCCCGAAGGCGCGCCAGCCG
GAGGGCCGGGCCUGGGGCCAGCCGGGCUACCCGUGGCCGCGUGUACGGCAACGA
GGGCCUGGGCGUGGGCCGGGUGGCUGCUGAGCCCCCGGGGCAGCCGGCCGAGCU
GGGGCCCGACCGACCCGCGGGCGGGCGCAGCCGGAACCUCGGCAAGGUGAUCGAC
ACCCUGACGUGCGGCUCGCGGACCUGAUGGGCUACAUCGCGUGGUGGGGGC
CCCGCUGGGCGGGCGCGGGCCCGGGCCCUGGGCCACGGCGUGCGGGUCCUCGAGGA
CGGCGUGAACUACGCCACCGGCAACCUGCCCGGGUGCUCGUUCAGCAUCUUC
UGCUGGCCCUUGCUGAGCUGCCUACCAUCCCGGCGAGCGCCUACGAGGUGCGG
AACGUGAGCGGCGUGUACCACGUGACCAACGACUGCAGCAACUCGAGCAUCGU
CUACGAGGCGCGGACAUGAUGAUGCACACCCCGGGCUGCGUGCCGUGCGUGC
GGGAGAACACUUCAGCCGUGCUGGGUGGGCCUGACCCCGACGCUGGCCGCG
CGGAACAGCAGCAUCCCGACCAACCAUCCGGCGGCACAUCGACCUGCUGGUG
GGCGCCGCGCCUUCUGCAGCGCCAUGUACGUGGGCGACCUGUGCGGCUCGGU
CUUCCUCGUGAGCCAGCUGUUCACCUUCAGCCCCCGGCGGUACGAGACCGUGC
AGGACUGCAACUGCAGCAUCUACCCGGGGCACGUGAGCGGCCACCGCAUGGCC
UGGGACAUGAUGAUGAACUGGAGCCCGACGACCGCGCUGGUGGUGUCGAGCU
GCUGCGGAUCCGGCAGGCCGUCUGGACAUGGUGGGCCGGCGCCACUGGGGCG
UGCUCGCCGGCCUGGCCUACUACAGCAUGGUGGGCAACUGGGCGAAGGUGCUG
AUCGUGAUGCUGCUGUUCGCCGGGGUCGACGGCGCCAGCGGCUGGACACCCG
GGUGACCGGCGCCCAGGCCGGCCGACCAACAGGGCUUCCGCAGCCUCUUCAU
GCCGGGCCAGGAGCAGAAGAUAUCCAGCUGAUCCACACGAACGGGAGCUGGCACA
UCAACCGGACCGCCCUGAACUGCAACGACAGCCUGCAGACCGGCUUCCUGGCG
GCCCUUGUUCUACACCCACAGCUUCAAUCGAGCGGCGGCCCGGAGCGGAUGGC
CCAGUGCCGGCCGAUCGACCGGUUCGCCAGGGCUGGGGCCCCAUCACCCACGA
CGCCAGCGGGAACCUCGACCAAGCGGCCGUACUGCAGCAGCUACGCCCCGAAGCC
GUGCGGCAUCGUGCCGGCGAGCCAGGUGUGCGGCCCGGUGUACUGCUUACCC
CCUCGCCGGUGGUGCUGGGCACGACCGACCGCUUCGGCGUGCCGACCUACAGC
UGGGGCGCCAACGAGACCGACGUGCUGCUGCUGAACAACACCCUGCCGCCGCA
GGGGAACUGGUUCGGCUGCACCUGGAUGAACGGCACGGGCAGCACCAAGACCU
GCGGCCGGCCGCCUGCAAGAUCGGCGGGGUGGGCAACAACACCCUGAUCUGC
CCGACCGACUGCUUCCGGAAGCACCCGGAGGCCACCUACACGAAGUGCGGCAG
CGGCCCGUGGCUCGCGGCCGCGGUGCAUGGUGGACUACCCGUACCGGCUGUGGC
ACUACCCUCGACCGUCAACUUCAGCGUGUUAAGGUGCGCAUGUACGUGGGC
GGCGUGGAGCAGCGGCUGAACGCCGCCUGCAACUGGACCCGGGGCGAGCGGUG
CGACCUGGAGGACCGGGACCGGAGCGAGCUGUCGCCGUGCUCCUGAGCACCA
CCGAGUGGCAGAUAUCCUGCCGUGCAGCUUACCAACGCUGCCGGGCCUGAGCACCG
GGCUGAUCCACCUCACCGCAACAUCGUGGACGUCCAGUACCUGUACGGCGUG
GGCAGCGUGGUGGUGAGCUUCGCGAUAAGUGGGAGUACAUCGUGCUGCUGU
CCUGCUGCUCGCCGACGCCCGGGUCUGCGCCUGCCUGUGGAUGAUGCUGCUGG
UGGCCAGGCCGAGGCCGGCCUGGAGAACCUGGUGGUGCUCAACGCCGCCUAC
GUGGCCGGCGCCACGGCAUCCUGUCGUUCCUGGUGUUCUUCUGCGCGGCCUG
GUACAUAAGGGGAAGCUGGUC

Figur 38

P53 M14695 opti

AUGGAGGAGCCGCAGAGCGACCCUCGGUGGAGCCGCCGCUGAGCCAGGAGAC
CUUCAGCGACCUCUGGAAGCUGCUGCCGGAGAACAACGUCCUGAGCCCGCUGC
CGAGCCAGGCCAUGGACGACCUGAUGCUCAGCCCCGACGACAU CGAGCAGUGG
UUCACGGAGGACCCGGGCCCCGGACGAGGCGCCGCGGAUGCCGGAGGCCGCCCC
GCCCCUGGGCCCCGGCCCCGGCCACCCCGACCCCGGCGGCCCCCGGCCCCCGCCCCG
UCGUGGCCCGCUGAGCAGCAGCGUGCCGAGCCAGAAGACCUACCAGGGGAGCUA
CGGCUUCCGCCUGGGCUUCCUGCACUCGGGCACCGCCAAGAGCGUGACCUGCAC
GUACAGCCCGGCCCUGAACAAGAUGUUCUGCCAGCUGGCGAAGACCUGCCCGG
UGCAGCUCUGGGUGGACAGCACCCCGCCGCCCGGCACCCGGGUCCGGGCCAUGG
CCAUCUACAAGCAGAGCCAGCACAU GACCGAGGUGGUGCGGCGGUGCCCCGCAC
CACGAGCGGUGCAGCGACUCGGACGGCCUGGCCCCGCCGCAGCACCU GAUCCGC
GUGGAGGGGAACCU GCGGGUGGAGUACCUGGACGACCGGAACACCUUCCGGCA
CAGCGUGGUCGUGCCCUACGAGCCGCCGGAGGUGGGCAGCGACUGCACGACCA
UCCACUACAACUACAUGUGCAACAGCAGCUGCAUGGGCGGCAUGAACC GGCGG
CCGAUCCUGACCAUCAUCACCCUCGAGGACAGCUCGGGCAACCU GCUGGGCCGC
AACAGCUUCGAGGUGCGGGUGUGCGCCUGCCCGGGGCGGGACCGGCGGACCGA
GGAGGAGAACCUGCGGAAGAAGGGCGAGCCGCACCACGAGCUGCCCCCGGGCA
GCACCAAGCGCGCCCUGCCGAACAACACGAGCAGCAGCCCGCAGCCGAAGAAG
AAGCCGCUCGACGGCGAGUACUUCACCCUGCAGAUC CGGGGCGGGAGCGGUU
CGAGAUGUUCGGGAGCUGAACGAGGCGCUGGAGCUGAAGGACGCCCAGGCCG
GCAAGGAGCCCGGGGGCUCGCGGGCCACAGCAGCCACCUGAAGAGCAAGAAG
GGCCAGAGCACCGAGCCGCCACAAGAAGCUCAUGUUCAAGACCGAGGGCCCGGA
CUCG
GAC

Figur 39

Präme U65011

AUGGAGCGGCGCCGGCUGUGGGGCGAGCAUCCAGUCGCGGUACAUCAGCAUGAG
CGUGUGGACCAGCCCGCGGCGGCUCGUCGAGCUGGCCGGGCGAGGCCUGCUGA
AGGACGAGGCGCUGGCCAUCGCCGCCCUGGAGCUCUCCUGCCCCGGGAGCUGUUC
CCGCCGCGUGUACAUGGCCGCCUUCGACGGCCGCCACAGCCAGACGCUGAAGGCG
AUGGUGCAGGCCUGGCCGUUACACUGCCUGCCGCUCCGGCGUGCUGAUGAAGGG
CCAGCACCUUGCACCUUGGAGACCUUCAAGGCCGUGCUGGACGGCCUGGACGUGC
UCCUGGCCCAGGAGGUGCGGCCGCGGCGGUGGAAGCUGCAGGUCCUGGACCUG
CGGAAGAACUCGCACCAGGACUUCUGGACCGUGUGGAGCGGCAACCGGGCCAG
CCUGUACAGCUUCCCCGAGCCGGAGGCCGCGCAGCCGAUGACCAAGAAGCGCA
AGGUGGACGGGCUCAGCACCGAGGCCGAGCAGCCGUUCAUCCCGGUGGAGGUG
CUGGUGGACCUGUCCUGAAGGAGGGCGCCUGCGACGAGCUGUUCAGCUACCU
GAUCGAGAAGGUCAAGCGGAAGAAGAACGUGCUCGCGCUGUGCUGCAAGAAGC
UGAAGAUCUUCGCCAUGCCGAUGCAGGACAUCAAGAUGAUCCUGAAGAUGGUG
CAGCUGGACUCGAUCGAGGACCUGGAGGUGACGUGCACCUGGAAGCUCUCCAC
CCUGGCCAAGUUCAGCCCGUACCUGGGCCAGAUGAUCAACCUGCGGCGGCUGC
UGCUCAGCCACAUCCACGCCAGCAGCUACAUCAGCCCGGAGAAGGAGGAGCAG
UACAUCGCGCAGUUCACCUCGCAGUUCUCCUGAGCCUGCAGUGCCUGCAGGCCCU
GUACGUGGACAGCCUGUUCUCCUCCGGGGCCGCCUGGACCAGCUGCUGCGGC
ACGUGAUGAACCCGCGUGGAGACCCUGAGCAUACCAACUGCCGGCUCAGCGAG
GGCGACGUCAUGCACCUGAGCCAGUUCGCCGAGCGUGAGCCAGCUGAGCGUGCU
GAGCCUGAGCGGCGUGAUGCUGACGGACGUGUUCGCCGGAGCCCCUCCAGGCCC
UGCUGGAGCGGGCCAGCGCCACCCUGCAGGACCUGGUGUUCGACGAGUGCGGG
AUCACCGACGACCAGCUGCUCGCCUGCUGCCGAGCCUGAGCCACUGCAGCCAG
CUGACCACCCUGAGCUUCUACGGCAACUCGAUCAGCAUCAGCGCGCUCCAGAG
CCUGCUGCAGCACCUGAUCGGCCUGAGCAACCUGACCCACGUCCUCUACCCGGU
GCCGCUUGGAGAGCUACGAGGACAUCCACGGCACGCUGCACCUGGAGCGGCUGG
CCUACCUGCACGCCCGGCUCGCGGAGCUGCUGUGCGAGCUGGGCCGGCCGUCGA
UGGUGUGGCUGAGCGCCAACCCGUGCCCCACUGCGGCGACCGGACCUUCUAC
GACCCGGAGCCGAUCCUGUGCCCGUGCUUCAUGCCGAAC

Figur 40

Rage-3 U46193 opti

AUGGAGCUGCCGAAGCUCAAGCUGAGCGGCGUGGUCCGGCUGUCGAGCUACAG
CAGCCCCACCCUGCAGAGCGUGCUGGGGAGCGGCACGAACGGCCGCGUGCCGG
UGCUGCGGCCGCUCAAGUGCAUCCCGGCCUCGAAGAAGACCGACCCGCAGAAG
GACCUGAAGCCGGCGCCCCAGCAGUGCCGGCUGCCGACCAUCGUGCGGAAGGG
CGGCCGG

Figur 41

MDM2 X58876 opti

AUGUGCAACACCAACAUGAGCGUGUCGACGGAGGGCGCCGCGAGCACCAGCCA
GAUCCCGGCCAGCGAGCAGGAGACCCUGGUCCGGCCCAAGCCGCUCCUGCUGA
AGCUGCUGAAGAGCGUGGGGGGCCAGAACGACACCUACACCAUGAAGGAGAUC
AUCUUCUACAUCGGCCAGUACAUAUGACCAAGCGCCUGUACGACGAGAAGCA
GCAGCACAUCGUGUACUGCAGCAACGACCUCUGGGCGACGUGUUCGGCGUGC
CGUCGUUCAGCGUGAAGGAGCACCGGAAGAUCUACGCCAUGAUCUACCGGAAC
CUGGUUCGCCGUGAGCCAGCAGGACAGCGGCACGAGCCUGAGCGAGUCGCGGCG
GCAGCCGGAGGGCGGGAGCGACCUGAAGGACCCGCUGCAGGCCCCGCCGAGG
AGAAGCCGAGCAGCAGCGACCUCAUCAGCCGGCUGUCGACCAGCAGCCGCCGG
CGGAGCAUCAGCGAGACCGAGGAGAACACCGACGAGCUGCCGGGCGAGCGGCA
CCGGAAGCGGCGCCGGAGCCUGUCGUUCGACCCGAGCCUGGGCCUGUGCGAGC
UCCGGGAGAUUGUCAGCGGCGGCACCAGCAGCAGCUCGAGCAGCAGCAGCGAG
AGCACCGAGACGCCGUCGCACCAGGACCUGGACGACGGCGUGAGCGAGCACAG
CGGGGACUGCCUGGACCAGGACAGCGUGAGCGACCAGUUCAGCGUGGAGUUCG
AGGUGGAGUUCGUGGACAGCGAGGACUACAGCCUGAGCGACGAGGGCCACGAG
CUGAGCGACGAGGACGACGAGGUCUACCGGGUGACCGUGUACCAGACCGGCCA
GAGCGACACCGACUCGUUCGAGGGCGACCCGGAGAUACGCCUCGCGGACUACU
GGAAGUGCACCAGCUGCAACGAGAUGAACCCGCCGCUGCCAGCCACUGCAAG
CGGUGCUGGACCCUGCGGGAGAACUGGCUGCCGGACGACAAGGGCAAGGACAA
GGUGGAGAUACAGCGAGAAGGCCAAGCUGGAGAACAGCGCCCAGGCCGAGGAGG
GCCUGGACGUGCCGGACGGGAAGAAGCUCACGGAGAACGACGCCAAGGAGCCG
UGCGCCGAGGAGGACUCGGAGGAGAAGGCGGAGCAGACCCCGCUGAGCCAGGA
GAGCGACGACUACAGCCAGCCCAGCACCCAGCUCGAGCAUCGUGUACAGCAGCC
AGGAGAGCGUCAAGGAGCUGAAGGAGGAGACCCAGCACAAAGGACGAGAGCGUG
GAGUCGAGCUUCAGCCUGAACGCCAUCGAGCCGUGCGUGAUCUGCCAGGGCCG
CCCGAAGAACGGCUGCAUCGUGCACGGCAAGACCGGCCACCUGAUGAGCUGCU
UCACCUGCGCCAAGAAGCUGAAGAAGCGGAACAAGCCGUGCCCGGUGUGCCCG
CAGCCCAUCCAGAUGAUCGUGCUCAGCUACUUAAC

Figur 42

Sperm protein AF015527 (polio large T) opti

AUGGACAAGGUGCUGAACC GGGAGGAGCAUGGAGCUCAUGGACCUGCUGGG
CCUGGACCGCUCGGCCUGGGGGAACAUCCCGGUCAUGCGGAAGGCGUACCUGA
AGAAGUGCAAGGAGCUGCACCCCGACAAGGGCGGCGACGAGGACAAGAUGAAG
CGGAUGAACUUCCUCUACAAGAAGAUGGAGCAGGGCGUGAAGGUGGCCACCA
GCCGGACUUCGGCACCUGGAACAGCAGCGAGGUGCCGACGUACGGCACCGACG
AGUGGGAGAGCUGGUGGAACACCUUCAACGAGAAGUGGGACGAGGACCUGUUC
UGCCACGAGGAGAUGUUCGCCAGCGACGACGAGAACACCGGGAGCCAGCACUC
GACCCCGCCGAAGAAGAAGAAGAAGGUGGAGGACCCGAAGGACUUCGCCUGG
ACCUGCACGCCUUCUGAGCCAGGCCGUCUUCAGCAACCGGACCGUGGCCAGCC
UGGCGGUGUACACGACCAAGGAGAAGGCCCAGAUCUUGUACAAGAAGCUCAUG
GAGAAGUACAGCGUGACCUUCAUCAGCCGGCACGGCUUCGGCGGCCACAACAU
CCUGUUCUUCUGACCCCGCACCGGCACCGCGUGUCGGCCAUCAACAACUACUG
CCAGAAGCUGUGCACCUUCAGCUUCCUGAUCUGCAAGGGCGUGAACAAGGAGU
ACCUGUUCUACAGCGCCCUUCGCCGGCAGCCGUACGCCGUCGUGGAGGAGAGC
AUCCAGGGCGGGCUGAAGGAGCACGACUUCAACCCGGAGGAGCCGGAGGAGAC
CAAGCAGGUGAGCUGGAAGCUGGUGACGCAGUACGCCUGGAGACCAAGUGCG
AGGACGUGUUCUGUGAUGGGCAUGUACCUCGACUUCAGGAGAACCCGCAG
CAGUGCAAGAAGUGCGAGAAGAAGGACCAGCCCAACCAUUAACCAACACGA
GAAGCACUACUACAACGCGCAGAUCUUCGCCGACAGCAAGAACCAGAAGUCGA
UCUGCCAGCAGGCCGUGGACACCGUCGCCGCCAAGCAGCGGGUGGACAGCAUC
CACAUGACCCGGGAGGAGAUGCUGGUGGAGCGGUUCAACUUCUGUGGACAA
GAUGGACCUGAUCUUCGGCGCCACGGCAACGCGGUGCUGGAGCAGUACAUGG
CCGGCGUGGCCUGGAUCCACUGCCUCCUGCCGCAGAUGGACACCGUGAUCUAC
GACUUCUGAAGUGCAUCGUCCUGAACAUCCCGAAGAAGCGGUACUGGCUGUU
CAAGGGCCCGAUCGACAGCGGGAAGACCACGCUGGCCCGCCGCCUCCUGGACCU
GUGCGGCGGCAAGAGCCUGAACGUGAACAUGCCGCUGGAGCGCCUGAACUUCG
AGCUCGGCGUGGGCAUCGACCAGUUCAUGGUGGUGUUCGAGGACGUGAAGGGC
ACCGGGGCGGAGAGCCGGGACCUGCCGAGCGGCCACGGCAUCUCGAACCUGGA
CUGCCUGCGGGACUACCUGGACGGCAGCGUCAAGGUGAACCUGGAGCGGAAGC
ACCAGAACAAGCGGACCCAGGUGUUCGCCCGGCAUCGUGACCAUGAACGAG
UACAGCGUGCCGCGGACCCUCCAGGCCCGCUUCGUGCGGCAGAUCGACUUCGG
GCCGAAGGCCUACCUGCGGAAGAGCCUGAGCUGCAGCGAGUACCUGCUGGAGA
AGCGGAUCCUGCAGUCGGGCAUGACCCUCCUGCUGCUGCUGAUCUGGUUCCGG
CCGGUCGCCGACUUCGCCCGCCGCAUCCACGAGCGCAUCGUGCAGUGGAAGGA
GCGGCUGGACCUCGAGAUCAUGAUACACGUUCAGCACCAUGAAGGCCAACG
UGGGGAUGGGCCGGCCGAUCCUGGACUUCGCCCGGAGGAGGACAGCGAGGCC
GAGGACAGCGGCCACGGCAGCUCGACCGAGAGCCAGAGCCAGUGCAGCAGCCA
GGUGAGCGAGGCCUCGGGCGCCGACACCCAGGAGAACUGCACCUUCCACAUCU
GCAAGGGCUUCCAGUGCUUCAAGAAGCCGAAGACCCCGCCGCCGAAG

Figur 43

Adenovirus E3 opti

AUGAUCCUGUUCCAGAGCAACACCACGACCUCGUACGCCUACACCAACAUCCA
GCCGAAGUACGCGAUGCAGCUCGAGAUACCAUCCUGAUCGUGAUCGGCAUCC
UGAUCCUGAGCGUCAUCCUGUACUUCAUCUUCUGCCGGCAGAUCCCCAACGUG
CACCGCAACAGCAAGCGGCGGCCGAUCUACAGCCCGAUGAUCAGCCGGCCGCAC
AUGGCCCUGAACGAGAUC

Figur 44

Alpha actinin 4 opti

AUGGGCGACUACAUGGCCAGGAGGACGACUGGGACCGGGACCUGCUCCUGGA
CCCGGCGUGGGAGAAGCAGCAGCGCAAGACCUUCACGGCCUGGUGCAACAGCC
ACCUGCGGAAGGCCGGGACCCAGAUUCGAGAACAUUCGACGAGGACUUCGCGGAC
GGCCUGAAGCUGAUGCUGCUCCUGGAGGUGAUCUCGGGCGAGCGGCUGCCCAA
GCCGGAGCGGGGCAAGAUGCGGGUCCACAAGAUAACAACGUGAACAAGGCC
UGGACUUCAUCGCCAGCAAGGGCGUGAAGCUGGUGAGCAUCGGCGCCGAGGAG
AUCGUGGACGGGAACGCGAAGAUGACCCUGGGCAUGAUCUGGACCAUCAUCCU
CCGCUUCGCCAUCCAGGACAUCAGCGUGGAGGAGACCAGCGCCAAGGAGGGCC
UGCUGCUGUGGUGCCAGCGGAAGACCGCCCCGUACAAGAACGUCAACGUGCAG
AACUUCCACAUCAGCUGGAAGGACGGCCUGGCCUUAACGCCCUGAUCCACCG
GCACCGGCCGGAGCUCAUCGAGUACGACAAGCUGCGGAAGGACGACCCGGUGA
CGAACCUGAACAACGCGUUCGAGGUGGCCGAGAAGUACCUGGACAUCCCGAAG
AUGCUGGACGCCGAGGACAUCGUGAACACCGCCCCGGCCCGACGAGAAGGCCAU
CAUGACCUACGUGUCGAGCUUCUACCACGCCUUCAGCGGCGCGCAGAAGGCCG
AGACCGCCGCCAACCGCAUCUGCAAGGUCCUGGCCGUGAACCAGGAGAACGAG
CACCUCAUGGAGGACUACGAGAAGCUGGCCAGCGACCUGCUGGAGUGGAUCCG
GCGGACCAUCCCGUGGCUGGAGGACCGGGUGCCGCAGAAGACCAUCCAGGAGA
UGCAGCAGAAGCUGGAGGACUUCGCGGACUACCGGCGCGUGCACAAGCCGCCG
AAGGUGCAGGAGAAGUGCCAGCUCGAGAUAACUUAACACGCUCGAGACCAA
GCUGCGGCUGAGCAACCGGCCGGCGUUAUGCCAGCGAGGGCAAGAUGGUGU
CGGACAUAACAACGGGUGGCAGCACCUGGAGCAGGCCGAGAAGGGCUACGAG
GAGUGGCUGCUCAACGAGAUCGCGGCCUGGAGCGGCUGGACCACCUGGCCGA
GAAGUUCGCGCAGAAGGCCAGCAUCCACGAGGCCUGGACCGACGGCAAGGAGG
CCAUGCUGAAGCACCGGGACUACGAGACCGCGACCCUGAGCGACAUAAGGCC
CUCAUCCGGAAGCACGAGGCCUUCGAGAGCGACCUGGCCGCCACCAGGACCG
GGUCGAGCAGAUCGCCGCGAUCGCCCAGGAGCUGAACGAGCUGGACUACUACG
ACAGCCACAACGUGAACACCCGGUGCCAGAAGAUCUGCGACCAGUGGGACGCC
CUGGGCAGCCUGACGCACUCGCGGGCGCGAGGCCUUCGAGAAGACCGAGAAGCA
GCUGGAGGCCAUCCAGCAGCUGCACCUGGAGUACGCCAAGCGGGCGGCCCGU
UCAACAACUGGAUGGAGAGCGCCAUGGAGGACCUGCAGGACAUGUUAUCUGUG
CACACCAUCGAGGAGAUCGAGGGGCCUGAUCAGCGCCACGACCAGUUAAGAG
CACCCUCCCGGACGCCGACCGGGAGCGGGAGGCCAUCCUGGCGAUCCACAAGG
AGGCCAGCGGAUCGCCGAGAGCAACCACAUAAGCUGAGCGGCUCGAACCCG
UACACCACCGUGACGCCGAGAUCAUAACAGCAAGUGGGAGAAGGUGCAGCA
GCUGGUGCCGAAGCGGGACCACGCCCUUCUGGAGGAGCAGAGCAAGCAGCAGA
GCAACGAGCACCUCGCGCGGAGUUCGCCAGCCAGGCCAACGUCGUGGGGCCCU
GGAUCCAGACCAAGAUGGAGGAGAUCCGCCGGAUCAGCAUCGAGAUGAACGGC
ACCCUGGAGGACCAGCUGUCGACCUGAAGCAGUACGAGCGGAGCAUCUGGGA
CUACAAGCCGAACCUGGACCUGCUCGAGCAGCAGCACCAGCUGAUCCAGGAGG
CGCUGAUCUUCGACAACAAGCACACCAACUACACCAUGGAGCACAUCGGGUG
GGCUGGGAGCAGCUGCUGACACGAUCGCCCGGACCAUAACGAGGUGGAGAA
CCAGAUCUGACCCGCGACGCCAAGGGCAUCAGCCAGGAGCAGAUGCAGGAGU
UCCGGGCCAGCUUAACCACUUCGACAAGGACCACGGCGGGGCCCUCCGCCCGG
AGGAGUUAAGGCCUGCCUGAUCAGCCUGGGCUACGACGUGGAGAACGACCGG

Fortsetzung Figur 44

CAGGGCGAGGCGGAGUUAACCGGAUCAUGAGCCUGGUCGACCCGAACCACUC
GGGCCUGGUGACCUUCCAGGCCUUCAUCGACUUCAUGAGCCGGGAGACCACCG
ACACGGACACCGCCGACCAGGUGAUCGCCAGCUUCAAGGUGCUGGCCGGCGAC
AAGAACUUCAUCACCGCCGAGGAGCUCCGGCGCGAGCUGCCGCCGGACCAGGC
GGAGUACUGCAUCGCCCAGGGAUGGCCCCCUACCAGGGGCCGGACGCCGUGCCGG
GCGCCCUGGACUACAAGAGCUUCAGCACCGCCCUGUACGGCGAGAGCGACCUG

Figur 45

Camel AJ012835 opti

AUGCUGAUGGCCCAGGAGGCGCUCGCCUUCCUGAUGGCCCAGGGCGCCAUGC
GGCCGCCCAGGAGCGGCGCGUGCCGCGGGCGGCCGAGGUCCCCGGGGCCCAGG
GCCAGCAGGGCCCGCGGGGCCGGGAGGAGGCCCCGCGGGGCGUGCGGAUGGCC
GUGCCGCUGCUUGCGCCGGAUGGAGGGCGCCCCGCGGGGCCGGGCGGCCGGAC
CGCCGCCUGCUUCAGCUGCACGUCGCGGUGCCUGAGCCGGCGGCCCUUGAAGC
GCAGCUGGAGCGCCGGCAGCUGCCCGGGCAUGCCGCACCUCAGCCCGGACCAGG
GCCGGUUC

Figur 46

LAGE-1 L opti

AUGCAGGCCGAGGGCCAGGGGACCGGCGGCAGCACGGGCGACGCGGACGGCCC
GGGCGGGCCCCGGCAUCCCGGACGGCCCCGGGCGGCAACGCCGGCGGGCCGGGCG
AGGCCGGCGCCACCGGCGGCCGGGGCCCCGCGCGGGGCCGGCGCCGCGCGGGCCU
CGGGCCCCGCGGGGCGGCGCCCCGCGGGGCCCCACGGGGGCGCCGCCAGCGCCC
AGGACGGCCGGUGCCCGUGCGGCGCGCGGCGCCCGGACAGCCGGCUGCUC CAGC
UGCACAUCACCAUGCCGUUCAGCAGCCCGAUGGAGGCCGAGCUGGUGCGGGCGG
AUCCUGAGCCGGGACGCCGCCCCGCUGCCCGGGCGGCCGUCCUGAAGGAC
UUCACCGUGUCGGGCAACCUCUGUUAUGAGCGUGCGCGACCAGGACCGGGA
GGGGGCCGGCCGGAUGCGGGUGGUGGGCUGGGGCCUGGGCAGCGCGAGCCCGG
AGGGCCAGAAGGCCCGGGACCUGCGGACCCCGAAGCACAAGGUGAGCGAGCAG
CGCCCGGGGACCCCCGGCCCGCCGCCCGGAGGGCGCCAGGGCGACGGCUGC
CGGGGCGUCGCCUUCAACGUGAUGUUCAGCGCCCCGCACAUC

Figur 47

CD4 cyclin-dependent protein kinase opti

AUGGCCACCAGCCGGUACGAGCCGGUGGCGGAGAU CGGCGUCGGGGCCUACGG
CACGGUGUACAAGGCCCGCGACCCCCACUCGGGGCCACUUCGUGGGCCUGAAGA
GCGUGCGGGUGCCGAACGGCGGGCGGGGGCGGCGGCCUCCCGAUCAGCACC
GUGCGGGAGGUCGCCCUGCUGCGGGCGGCUUGGAGGCCUUCGAGCACCCGAACGU
GGUGCGGCUGAUGGACGUGUGCGCGACCAGCCGCACCGACCGGGAGAUCAAGG
UGACCCUGGUGUUCGAGCACGUCGACCAGGACCUCCGGACCUACCUGGACAAG
GCCCCGCCGCCCGGCCUGCCGGCCGAGACGAUCAAGGACCUGAUGCGGCAGUUC
CUGCGGGGCCUGGACUUCUCCACGCCAACUGCAUCGUGCACCGGGACCUGAA
GCCGGAGAACAUCCUGGUGACCAGCGGGGGCACCGUGAAGCUGGCCGACUUCG
GCCUGGCCCGCAUCUACAGCUACCAGAUUGGCGCUGACCCCGGUGGUGGUCACC
CUCUGGUACCGGGCCCCGGAGGUGCUGCUGCAGUCGACCUACGCCACGCCGGU
GGACAUGUGGAGCGUGGGCUGCAUCUUCGCCGAGAUUGUCCGGCGGAAGCCCC
UGUUCUGCGGCAACAGCGAGGCCGACCAGCUGGGCAAGAUCUUCGACCUGAUC
GGGCUCCCGCCGGAGGACGACUGGCCGCGGGACGUGAGCCUGCCGCGGGGCGC
CUUCCCGCCCCGCGGCCCGCGGCCGGUGCAGAGCGUCGUGCCGGAGAUGGAGG
AGAGCGGCGCGCAGCUGCUGCUGGAGAUGCUGACCUUCAACCCGCACAAGCGG
AUCUCGGCCUUCGGGGCCCUCCAGCACAGCUACCUGCACAAGGACGAGGGCAA
CCCGGAG

Figur 48

KIAA 0020 D13645 opti

AUGUGGGAGAUCCUGCGGCGCAAGGACUGCGACAAGGAGAAGCGGGUGAAGCU
CAUGAGCGACCUGCAGAAGCUGAUCCAGGGCAAGAUCAAGACCAUCGCCUUCG
CGCACGACUCGACGCGGGUCAUCCAGUGCUACAUCCAGUACGGGAACGAGGAG
CAGCGGAAGCAGGCCUUCGAGGAGCUGCGGGACGACCUGGUGGAGCUGAGCAA
GGCCAAGUACAGCCGGAACAUCGUGAAGAAGUUCUCAUGUACGGCAGCAAGC
CGCAGAUCCGCCGAGAUCAUCCGCAGCUUCAAGGGCCACGUGCGGAAGAUGCUG
CGGCACGCCGAGGCCAGCGCGAUCGUGGAGUACGCCUACAACGACAAGGCCAU
CCUGGAGCAGCGGAACAUCGUGACCGAGGAGCUGUACGGCAACACCUUCCAGC
UGUACAAGUCGGCCGACCACCGGACCCUCGACAAGGUGCUGGAGGUCCAGCCC
GAGAAGCUGGAGCUGAUCAUGGACGAGAUGAAGCAGAUCCUGACCCCGAUGGC
CCAGAAGGAGGCCGUGAUCAAGCACAGCCUGGUGCACAAGGUGUUCUCGACU
UCUUCACCUACGCGCCGCCGAAGCUGCGGAGCGAGAUGAUCGAGGCCAUCCGC
GAGGCCGUGGUGUACCUUGGCCACACGCACGACGGCGCCCGGGUUCGCCAUGCA
CUGCCUGUGGCACGGCACCCCGAAGGACCGGAAGGUGAUCGUGAAGACCAUGA
AGACCUACGUGGAGAAGGUGGCCGAACGGGCAGUACAGCCACCUGGUGCUGCUC
GCCGCCUUCGACUGCAUCGACGACACCAAGCUGGUCAAGCAGAUCAUCAUCAG
CGAGAUCAUCAGCUCGCUGCCGAGCAUCGUGAACGACAAGUACGGCCGGAAGG
UGCUGCUGUACCUUGCUCAGCCCCCGGGACCCGGCCACACCGUGCGGGAGAUCA
UCGAGGUGCUGCAGAAGGGCGACGGCAACGCCACAGCAAGAAGGACACGGAG
GUGCGCCGGCGGGAGCUGCUGGAGAGCAUCAGCCCGGCCUUCUGUCGUACCU
CCAGGAGCACGCGCAGGAGGUCGUGCUGGACAAGAGCGCCUGCGUGCUGGUGA
GCGACAUCUUGGGCAGCGCCACCGGCGACGUGCAGCCGACCAUGAACGCCAUC
GCCAGCCUGGCCGCGACCGGGCUGCACCCGGGCGGCAAGGACGGCGAGCUCCAC
AUCGCCGAGCACCCGGCCGGCCACCUGGUGCUGAAGUGGCUGAUCGAGCAGGA
CAAGAAGAUGAAGGAGAACGGCCGGGAGGGGUGCUUCGCCAAGACCCUGGUCG
AGCACGUGGGCAUGAAGAACCUGAAGAGCUGGGCCUCGGUGAACCGGGGCGCC
AUCAUCCUCAGCAGCCUGCUGCAGAGCUGCGACCUGGAGGUGGCGAACAAGGU
GAAGGCCGCCUGAAGAGCCUGAUCCCCACCCUCGAGAAGACGAAGAGCACCU
CGAAGGGCAUCGAGAUCUUGCUGGAGAAGCUGAGCACC

Figur 49

MAGE-A2 L18920 opti

AUGCCGCUUGGAGCAGCGGAGCCAGCACUGCAAGCCCGAGGAGGGCCUCGAGGC
CCGCGGGGAGGCGCUGGGCCUGGUGGGCGCCAGGCCCCGGCCACCGAGGAGC
AGCAGACGGCCUCGAGCAGCAGCACCUGGUCGAGGUGACCCUGGGCGAGGUG
CCGGCCGCGGACAGCCCGAGCCCGCCGCACUCGCCCCAGGGCGCCAGCAGCUUC
AGCACCACCAUCAACUACACCCUGUGGCGGCAGAGCGACGAGGGCAGCUCGAA
CCAGGAGGAGGAGGGGCCGCGGAUGUUCGGACCUCGAGAGCGAGUUCAGG
CCGCCAUCAGCCGGAAGAUGGUGGAGCUGGUGCACUCCUGCUGCUGAAGUAC
CGGGCCCGGGAGCCGGUGACGAAGGCCGAGAUGCUGGAGAGCGUCCUCCGCAA
CUGCCAGGACUUCUUCGGUGAUCUUCAGCAAGGCGAGCGAGUACCGCAGC
UGGUGUUCGGCAUCGAGGUGGUGGAGGUGGUCCGAUCUCGCACCUGUACAUC
CUGGUGACCUGCCUGGGCCUCAGCUACGACGGCCUGCUGGGCGACAACCAGGU
GAUGCCCAAGACCGGCCUGCUGAUAUCGUGCUGGCCAUCAUCGCCAUCGAGG
GGGACUGCGCCCCGGAGGAGAAGAUCUGGGAGGAGCUCAGCAUGCUGGAGGUG
UUCGAGGGCCGGGAGGACAGCGUGUUCGCCCACCCGCGGAAGCUGCUGAUGCA
GGACCUGGUCCAGGAGAACUACCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGGCAGCGACC
CGGCCUGCUACGAGUUCUCUGGGGGCCCGCGGGCGCUGAUCGAGACCAGCUAC
GUGAAGGUGCUGCACACACCCUGAAGAUCGGCGGCGAGCCCCACAUCUCGUA
CCCGCCGCUGCACGAGCGGGCCCUGCGCGAGGGGGAGGAG

Figur 50

MAGE-A4 U10687 opti

AUGAGCUCGGAGCAGAAGAGCCAGCACUGCAAGCCGGAGGAGGGCGUGGAGGC
CCAGGAGGAGGGCGCUGGGGCUCGUCGGCGCCCAGGCCCCCACCACGGAGGAGC
AGGAGGCCGCGGUGAGCAGCAGCAGCCCGCUGGUGCCGGGCACCCUGGAGGAG
GUGCCGGCCGCGGAGUCGGCCGGCCCGCCGCAGAGCCCCCAGGGCGCCAGCGCC
CUGCCGACCACCAUCAGCUUCACCUGCUGGCGGCAGCCGAACGAGGGCAGCAG
CUCGCAGGAGGAGGAGGGGGCCGAGCACCAGCCCGGACGCCGAGAGCCUGUUCC
GCGAGGCCCUGAGCAACAAGGUGGACGAGCUCGCGCACUUCCUGCUGCGGAAG
UACCGGGCCAAGGAGCUGGUGACGAAGGCCGAGAUGCUGGAGCGGGUCAUCAA
GAACUACAAGCGGUGCUUCCCGGUGAUCUUCGGCAAGGCCAGCGAGUCGCUGA
AGAUGAUCUUCGGCAUCGACGUGAAGGAGGUGGACCCCGCCAGCAACACCUAC
ACCCUCGUGACCUGCCUGGGCCUGAGCUACGACGGCCUGCUGGGCAACAACCA
GAUCUUCCCGAAGACCGGGCUGCUCAUCAUCGUGCUGGGCACCAUCGCCAUGG
AGGGCGACAGCGCGAGCGAGGAGGAGAUUCUGGGAGGAGCUGGGCGUCAUGGGC
GUGUACGACGGCCGGGAGCACACGGUGUACGGGGAGCCGCGCAAGCUGCUGAC
CCAGGACUGGGUGCAGGAGAACUACCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGGCAGCA
ACCCGGCCCGGUACGAGUUCUCUGGGGGCCCGCGGGCCCUGGCCGAGACCUCGU
ACGUGAAGGUCCUGGAGCACGUGGUGCGGGUGAACGCCCCGGGUGCGCAUCGCC
UACCCCAGCCUGCGGGAGGGCGGCCCUGCUGGAGGAGGAGGAGGGCGUG

Figur 51

Malic enzyme L34035 opti

AUGAGCUCGGAGCAGAAGAGCCAGCACUGCAAGCCGGAGGAGGGCGUGGAGGC
CCAGGAGGAGGCGCUGGGGCUUCGUCGGCGCCCAGGCCCCACACGGAGGAGC
AGGAGGCCGCCGUGAGCAGCAGCAGCCCGCUGGUGCCGGGCACCCUGGAGGAG
GUGCCGGCCGCGGAGUCGGCCGGCCCGCCGCAGAGCCCCCAGGGCGCCAGCGCC
CUGCCGACCACCAUCAGCUUCACCUUGCUGGCGGCAGCCGAACGAGGGCAGCAG
CUCGCAGGAGGAGGAGGGGCCGAGCACCAGCCCGGACGCCGAGAGCCUGUUC
GCGAGGCCCUAGAGCAACAAGGUGGACGAGCUCGCGCACUUCUGCUGCGGAAG
UACCGGGCCAAGGAGCUGGUGACGAAGGCCGAGAUGCUGGAGCGGGUCAUCAA
GAACUACAAGCGGUGCUUCCCGGUGAUCUUCGGCAAGGCCAGCGAGUCGCUGA
AGAUGAUCUUCGGCAUCGACGUGAAGGAGGUGGACCCCGCCAGCAACACCUAC
ACCCUCGUGACCUGCCUGGGCCUGAGCUACGACGGCCUUGCUGGGCAACAACCA
GAUCUUCGGAAGACCGGGCUGCUCAUCAUCGUGCUGGGCACCAUCGCCAUGG
AGGGCGACAGCGCGAGCGAGGAGGAGAUCUGGGAGGAGCUGGGCGUCAUGGGC
GUGUACGACGGCCGGGAGCACACGGUGUACGGGGAGCCGCGCAAGCUGCUGAC
CCAGGACUGGGUGCAGGAGAACUACCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGGCAGCA
ACCCGGCCCGGUACGAGUUCUUCUGGGGGCCCGCGGGGCCUGGCCGAGACCUCGU
ACGUGAAGGUCCUGGAGCACGUGGUGCGGGUGAACGCCCCGGGUGCGCAUCGCC
UACCCCAGCCUGCGGGAGGCGGGCCUGCUGGAGGAGGAGGAGGGCGUG

Figur 52

MC1R X65634 Melanocyte stimulating hormone receptor opti

AUGGCCGUGCAGGGCAGCCAGCGGCGCCUGCUCGGGUCGCUGAACAGCACCCC
GACGGCGAUCCCCCAGCUGGGCCUGGCCGCCAACCAGACCGGCGCCCGGUGCCU
GGAGGUCAGCAUCAGCGACGGCCUGUCCUCAGCCUGGGCCUGGUGAGCCUGG
UGGAGAACGCCCUGGUGGUGGGCCACCAUCGCGAAGAACCGGAACCUGCACUCG
CCGAUGUACUGCUUCAUCUGCUGCCUCGCCCUGAGCGACCUGCUGGUGAGCGG
CACCAACGUCCUGGAGACCGCCGUGAUCCUGCUCUCCUGGAGGCCGGGGCCCUGG
UGGCCCGGGCGGCCGUGCUGCAGCAGCUGGACAACGUGAUCGACGUGAUCACC
UGCAGCAGCAUGCUGAGCUCGCUUCUGCUUCCUGGGCGCCAUCGCCGUCGACCG
GUACAUCAGCAUCUUCUACGCCCUGCGGUACCACAGCAUCGUGACGCUGCCGC
GCGCCCCGCGGGCGGUGGGCCGCCAUCUGGGUGGCCAGCGUGGUGUUCAGCACC
CUGUUAUCGCCUACUACGACCACGUCGCCGUGCUGCUCUGCCUGGUGGUGUU
CUUCCUGGCGAUGCUGGUGCUGAUGGCCGUGCUGUACGUCCACAUGCUCGCCC
GGGCCUGCCAGCACGCCCAGGGCAUCGCCCGGCUGCACAAGCGGCAGCGGCCGG
UGCACCAGGGCUUCGGCCUGAAGGGCGCGGUGACCCUGACCAUCCUGCUGGGG
AUCUUCUCCUCUGCUGGGGGCCCGUUCUCCUGCACCUGACCCUGAUCGUGCU
GUGCCCCGAGCACCCGACCUGCGGCUGCAUCUUAAGAACUUAACCGUUCC
UCGCCUGAUAUCUGCAACGCCAUAUCGACCCGCUGAUCUACGCCUUCCACA
GCCAGGAGCUGCGCCGGACGCUGAAGGAGGUGCUGACCUGCUCGUGG

Figur 53

MYO 1G opti

UUUCGAGAAGGGCCGGAUCUACACCUACAUCGGGGAGGUGCUGGUCAGCGUGAA
CCCGUACCAGGAGCUCCCCUGUACGGCCCGGAGGCCAUCGCGCGCUACCAGGG
CCGGGAGCUGUACGAGCGGGCCGCGCACCUGUACGCCGUGGCCAACGCCGCCUA
CAAGGCCAUGAAGCACCGGUCGCGGGACACGUGCAUCGUGAUCAGCGGGCGAGA
GCGGCGCGGGCAAGACCGAGGCCAGCAAGCACAUCAUGCAGUACAUCGCCGCC
GUGACCAACCCGAGCCAGCGGGCCGAGGUGGAGCGCGUCAAGGACGUGCUGCU
GAAGAGCACCUGCGUGCUCGAGGCCUUCGGGAACGCGCGGACCAACCGGAACC
ACAACUCGAGCCGGUUCGGCAAGUACAUGGACAUAACUUCGACUUAAGGGC
GACCCGAUCGCGCGGCCACAUCCACAGCUACCUGCUGGAGAAGAGCCGGGUGCU
GAAGCAGCACGUGGGCGAGCGGAACUUCACGCCUUCUACCAGCUGCUGCGCG
GGAGCGAGGACAAGCAGCUCCACGAGCUGCACCUGGAGCGGAACCCCGCCGUG
UACAACUUCACCCACCAGGGCGCCGGCCUGAACAUGACGGUCCACAGCGCCCU
GACUCGGACGAGCAGAGCCACCAGGCCGUGACCGAGGCGAUGCGGGUGAUCGG
CUUCAGCCCGGAGGAGGUGGAGAGCGUGCACCGGAUCCUGGCCGCCAUCCUCC
ACCUGGGCAACAUCGAGUUCGUGGAGACCGAGGAGGGCGGGCUGCAGAAGGAG
GGCCUGGCCGUCGCCGAGGAGGCCCUUGGUGGACCACGUGGCCGGAGCUGACCGC
CACCCCGCGGGACCUCGUGCUGCGGAGCCUGCUGGCCCGCACCGUGGCCAGCGG
CGGCCGGGAGCUGAUCGAGAAGGGCCACACGGCCGCCGAGGCGUCGUACGCC
GGGACGCCUUCGCCAAGGCCGUGUACCAGCGGCUGUUCGAGUGGGUCGUGAAC
CGGAUCAACAGCGUGAUGGAGCUCCGGGGCCGCGACCCGCGGGCGGGACGGGAA
GGACACCGUGAUCGGCGUGCUGGACAUCUACGGCUUCGAGGUGUUCGCGGUA
ACAGCUUCGAGCAGUUCUGCAUCAACUACUGCAACGAGAAGCUGCAGCAGCUG
UUCAUCCAGCUGAUCCUGAAGCAGGAGCAGGAGGAGUACGAGCGGGAGGGCAU
CACCUGGCAGAGCGUGGAGUACUUAACAACGCCACCAUCGUGGACCUCGUGG
AGCGGCCGCACCGGGGCAUCCUGGCCGUGCUGGACGAGGCCUGCAGCAGCGCC
GGCACCAUACACCGACCGCAUCUUCUGCAGACGCGUGGACACCCACCACCGGCAC
CACCUGCACUACACCUCGCGGCAGCUCUGCCCCACCGACAAGACCAUGGAGUUC
GGGCGGGACUUCGGAUCAAGCACUACGCCGGCGACGUGACCUACAGCGUCGA
GGGCUUCAUCGACAAGAACCGGGACUUCUGUUCAGGACUUAAGCGCCUGC
UGUACAACAGCACGGACCCGACCCUGCGGGCCAUGUGGCCGGACGGCCAGCAG
GACAUCACCGAGGUGACCAAGCGGCCGCGUGACCGCCGGCACCCUCUUAAGAA
CAGCAUGGUGGCGCUGGUGGAGAACCUGGCCAGCAAGGAGCCGUUCUACGUGC
GGUGCAUCAAGCCGAACGAGGACAAGGUGGCCGGCAAGCUGGACGAGAACCAC
UGCCGGCACCAAGGUCGCCUACCUGGGGCUGCUCGAGAACGUGCGGGUGCGCCG
GGCCGGCUUCGCCAGCCGGCAGCCCUACUCGCGGUUCCUGCUGCGGUACUGGC
ACCUGACGCCGAUCACCCCGUGGGCGAUCGUGCCGGUGAUGGCCGUGCAGGGC
AGCCAGCGGCGCCUGCUGGGCAGCCUCAACAGCACCCCGACCGCCAUCCCGCAG
CUGGGCCUGGCCGCCAACCAGACCGGCGCCCGGUGCCUGGAGGUCAGCAUCAG
CGACGGGCUUGUCCUGUCGUCGCGCCUGGUGAGCCUGGUGGAGAACGCGCUGG
UGGUGGCCACCAUCGCCAAGAACCGGAACCUGCACAGCCCCAUGUACUGCUUC
AUCUGCUGCCUGGCCUCAGCGACCUGCUGGUGAGCGGCACGAACGUCCUGGA
GACCGCCGUGAUCUCCUGCUGCUCGAGGCCGGCGCGCUGGUGGCCCGGGCCGCCG
UGCUGCAGCAGCUGGACAACGUGAUCGACGUGAUCACCUGCAGCUCGAUGCUG
AGCAGCCUGUGCUUCCUCGGCGCCAUCGCCGUCGACCGGUACAUCAGCAUCUU
CUACGCGCUGCGGUACCACAGCAUCGUGACCCUGCCGCGCGCCCCGCGGGCCGU
GGCCGCCAUCUGGGUGGCCAGCGUGGUGUUCUCGACCCUGUUAUCGCGUACU

Fortsetzung Figur 53

ACGACCACGUCGCCGUGCUGCUGUGCCUCGUGGUGUUCUUCUCCUGGCCAUGCUG
GUGCUGAUGGCCGUGCUGUACGUCCACAUGCUGGCCCGGGCCUGCCAGCACGC
GCAGGGCAUCGCCCGGCUCCACAAGCGGCAGCGGCCGGUGCACCAGGGGUUCG
GCCUGAAGGGCGCCGUGACCCUGACGAUCCUGCUGGGCAUCUUCUUCUCCUGUGC
UGGGGCCCCGUUCUUCUCCACCUGACCCUGAUCGUGCUGUGCCCCGGAGCACCCC
ACCUGCGGCUGCAUCUUAAGAACUUAACCUGUUCCUGGCCCUCAUCAUCUG
CAACGCCAUCAUCGACCCGCUGAUCUACGCCUUCACAGCCAGGAGCUGCGCCG
GACCCUGAAGGAGGUGCUGACCUGCAGCUGG

Pmel17 M77348 opti

AUGGACCUGGUGCUCAAGCGGUGCCUGCUGCACCUGGCCGUGCAUCGGCGCGCU
GCUGGCCGUGGGGGGCCACCAAGGUGCCGCGCAACCAGGACUGGCUCGGCGUGA
GCCGGCAGCUGCGGACGAAGGCCUGGAACCGGCAGCUGUACCCCGAGUGGACC
GAGGCCCAGCGGCUGGACUGCUGGCGGGGCGGCCAGGUGUCGCUGAAGGUGAG
CAACGACGGCCCCGACCCUGAUCGGCGCCAACGCGAGCUUCAGCAUCGCCCCUCAA
CUUCCCGGGGAGCCAGAAGGUCCUGCCGGACGGCCAGGUGAUCUGGGUGAACA
ACACCAUCAUAACGGCAGCCAGGUGUGGGGCGGCCAGCCGGUGUACCCGCAG
GAGACCGACGACGCCUGCAUCUCCCCGACGGCGGGCCGUGCCCGUCGGGCAGC
UGGAGCCAGAAGCGCAGCUUCGUGUACGUCUGGAAGACCUGGGGGCCAGUACUG
GCAGGUGCUGGGCGGCCCGGUGAGCGGCCUGAGCAUCGGGACGGGGCCGGGCCA
UGCUGGGCACCCACACCAUGGAGGUGACCGUGUACCACCGCGGGGCUCGCGG
AGCUACGUGCCGCUGGCCCACAGCAGCAGCGCCUUCACCAUACCGACCAGGUC
CCGUUCAGCGUGUCGGUGAGCCAGCUCCGGGCGCUGGACGGCGGCAACAAGCA
CUUCCUGCGCAACCAGCCCCUGACGUUCGCCUGCAGCUGCACGACCCGAGCGG
GUACCUCGCCGAGGCCGACCUGAGCUACACCUGGGACUUCGGCGACAGCAGCG
GCACCCUGAUCUCGCGGGGCCCGGUGGUGACCCACACCUACCUGGAGCCGGGCC
CGGUGACCGCCCAGGUCGUGCUGCAGGCGGCCAUUCCCGCUGACGAGCUGCGGC
AGCAGCCCCGUGCCGGGCACCAACCGACGGGCACCGGCCGACCGCCGAGGCCCCG
AACACCACCGCCGGCCAGGUGCCGACGACCGAGGUGGUGGGCACCAACCCCGGGC
CAGGCCCCACCGCGGAGCCGAGCGGCACCAACGAGCGUCCAGGUGCCGACCACC
GAGGUGAUCUCGACCGCCCCGGUGCAGAUGCACCGCCGAGAGCACCGGCAU
GACGCCGGAGAAGGUGCCCGUGAGCGAGGUCAUGGGGACCACCCUCGCCGAGA
UGAGCACCCCGGAGGCCACCGGCAUGACCCCGGCCGAGGUGAGCAUCGUGGUG
CUGAGCGGCACGACCGCGGCCCAGGUGACCACACCGAGUGGGUGGAGACCAC
GGCCCGGGAGCUGCCGAUCCCGGAGCCGGAGGGCCCCGACGCCUUCGAGCAUCA
UGAGCACCGAGAGCAUACCGGCAGCCUGGGCCCCGUGCUGGACGGGACCGCC
ACCCUCCGGCUGGUCAAGCGGCAGGUGCCGCUGGACUGCGUGCUGUACCGCUA
CGGCAGCUUCUCGGUGACCCUGGACAUCGUGCAGGGCAUCGAGAGCGCCGAGA
UCCUGCAGGCGGUGCCGAGCGGCGAGGGCGACGCCUUCGAGCUCACGGUCAGC
UGCCAGGGCGGGCUGCCGAAGGAGGCCUGCAUGGAGAUACAGCAGCCCGGGCUG
CCAGCCCCCGGCCAGCGGCUGUGCCAGCCGGUGCUGCCGUCGCCGGCCUGCCA
GCUGGUGCUGCACCAGAUCCUCAAGGGCGGCAGCGGCACCUACUGCCUGAACG
UGAGCCUGGCCGACACCAACAGCCUGGCGGUGGUGAGCACCCAGCUGAUAUG
CCGGUCCCCCGCAUCCUGCUCACCGGGCAGGAGGCCGGCCUGGGCCAGGUGCG
GCUGAUCGUGGGCAUCCUGCUGGUGCUGAUGGCCGUGGUGCUCGCCAGCCUGA
UCUACCGGCGGGCGGCUGAUGAAGCAGGACUUCUCGGUCCCGCAGCUGCCGCAC
AGCAGCAGCCACUGGCUGCGCCUGCCGCGGAUCUUCUGCAGCUGCCCGAUCGG
CGAGAACAGCCCGCUCCUGUCGGGCCAGCAGGUG

Figur 55

Wegner's autoantigen X56132 opti

AGCGGCGCCGCGCGGGCCGCCGAGAUCGUGGGCGGGCACGAGGCCAGCCGCA
CUCGCGCCCCUACAUGGCCAGCCUGCAGAUGCGGGGCAACCCGGGCAGCCACUU
CUGCGGCGGCACCCUCAUCCACCCGAGCUUCGUCCUGACGGCCGCGCACUGCCU
GCGGGACAUCCCGCAGCGGCUGGUGAACGUGGUGCUGGGGGGCCACAACGUGC
GGACCCAGGAGCCGACCCAGCAGCACUUCAGCGUGGCCAGGUCUCCUGAAC
AACUACGACGCCGAGAACAAGCUCAACGACAUCCUGCUGAUCCAGCUGAGCUC
GCCGGCCAACCUGAGCGCCAGCGUGACCAGCGUGCAGCUGCCCCAGCAGGACCA
GCCGGUGCCGACGGCACCCAGUGCCUCGCGAUGGGCUGGGGCCGGGUGGGCG
CCCACGACCCGCCGGCCCAGGUGCUGCAGGAGCUGAACGUCACCGUGGUGACG
UUCUUCUGCCGCCCGCACAAAUUCUGCACCUUCGUGCCCCGGCGGAAGGCCGGC
AUCUGCUUCGGGGACAGCGGGCGGCCCGCUGAUCUGCGACGGCAUCAUCCAGGG
CAUCGACAGCUUCGUGAUCUGGGGCGUGCGCCACCCGGCUGUCCCCGGACUUCU
UCACCCGGGUGGGCCUGUACGUCGACUGGAUCCGGUCGACCCUCCGCCGGGUG
GAGGCGAAGGGGCGGCCG

Figur 56

SSX2 X86175 opti

AUGAACGGCGACGACGCCUUCGCGCGGGCGCCCGACCGUGGGGGGCCAGAUCCCC
GAGAAGAUCCAGAAGGCCUUCGACGACAUCGCCAAGUACUUCAGCAAGGAGGA
GUGGGAGAAGAUGAAGGCCUCGGAGAAGAUCUUCUACGUCUACAUGAAGCGGA
AGUACGAGGCCAUGACGAAGCUGGGCUUCAAGGCGACCCUCCCGCCGUUCAUG
UGCAACAAGCGGGCCGAGGACUUCAGGGCAACGACCUGGACAACGACCCGAA
CCGGGGCAACCAGGUGGAGCGGCCGCAGAUACCUCGGCCGGCUGCAGGGCA
UCAGCCCGAAGAUCAUGCCCAAGAAGCCGGCCGAGGAGGGGAACGACAGCGAG
GAGGUGCCGGAGGCCAGCGGCCCGCAGAACGACGGCAAGGAGCUUGUGCCCGCC
GGGCAAGCCCACCACCAGCGAGAAGAUCACGAGCGCAGCGGCCCGAAGCGGG
GCGAGCACGCCUGGACCCACCGGCUGCGGGAGCGGAAGCAGCUGGUGAUCUAC
GAGGAGAUCUCGGACCCGGAGGAGGACGACGAG

Figur 57

WT1 BC046461 opti

AUGGGCAGCGACGUGCGGGACCUGAACGCCCUCUGCCGGCGGGUCCCCUCGCU
GGGCGGCGGGGGCGGCUGCGCCUUGCCGGUGAGCGGCGCCGCCAGUGGGCCC
CGGUGCUGGACUUCGCCCCGCCGGGGGCGAGCGCCUACGGCAGCCUGGGCGGC
CCGGCCCCGCCGCCCGCCCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCACAGCUUCA
UCAAGCAGGAGCCCAGCUGGGGCGGCGCCGAGCCGCACGAGGAGCAGUGCCUC
UCGGCCUUCACCGUGCACUUCAGCGGGCAGUUCACGGGCACCGCGGGCGCCUG
CCGCUACGGCCCCGUUCGGCCCCGCCGCCGCCAGCCAGGCCAGCAGCGGCCAGGC
CCGGAUGUUCGCGAACGCCCCGUACCUGCCGAGCUGCCUGGAGUCGCAGCCGGC
CAUCCGGAACCAGGGGUACAGCACCGUGACCUUCGACGGCACCCCGAGCUACG
GCCACACCCCCAGCCACCACGCGGCCAGUUCGCGAACACAGCUUCAAGCACG
AGGACCCGAUGGGCCAGCAGGGCAGCCUGGGCGAGCAGCAGUACUCGGUGCCG
CCGCCGGUCUACGGGUGCCACACGCCACCGACAGCUGCACCGGCAGCCAGGCC
CUGCUGCUCCGGACCCCGUACAGCAGCGACAACCUGUACCAGAUGACCAGCCA
GCUGGAGUGCAUGACCUGGAACCAGAUGAACCUGGGCGCCACGCUGAAGGGC

Figur 58

silencing information regulator 2-like protein AF095714 opti

AUGGACUUCCUGCGGAACCUCUUCAGCCAGACCCUGUCGCUGGGCAGCCAGAA
GGAGCGCCUGCUGGACGAGCUGACGCUCGAGGGGGUGGCCCCGGUACAUGCAGA
GCGAGCGGUGCCGGCGGGUCAUCUGCCUGGUGGGCGCGGGCAUCAGCACCAGC
GCCGGCAUCCCGGACUUCCGGAGCCCCUCGACCGGGCCUGUACGACAACCUGGAG
AAGUACCACCUGCCGUACCCGGAGGCCAUCUUCGAGAUCAGCUACUUCAAGAA
GCACCCGGAGCCGUUCUUCGCCCUGGCCAAGGAGCUCUACCCGGGGCCAGUUCA
AGCCCACCAUCUGCCACUACUUCAUGCGCCUGCUGAAGGACAAGGGGCUGCUG
CUGCGGUGCUACACCCAGAACAUUCGACACCCUCGAGCGGAUCGCCGGCCUGGA
GCAGGAGGACCUGGUGGAGGCGCACGGCACGUUCUACACCAGCCACUGCGUGA
GCGCCAGCUGCCGGCACGAGUACCCGCUGAGCUGGAUGAAGGAGAAGAUCUUC
UCGGAGGUGACCCCGAAGUGCGAGGACUGCCAGAGCCUGGUGAAGCCGGACAU
CGUCUUCUUCGGCGAGAGCCUGCCGGCCCCGGUUCUUCAGCUGCAUGCAGAGCG
ACUUCCUCAAGGUGGACCUGCUGCUGGUGAUGGGCACCAGCCUGCAGGUGCAG
CCGUUCGCCUCGCUGAUCAGCAAGGCCCCGCUCAGCACCCCGCGGCUGCUGAUC
AACAAGGAGAAGGCCGGCCAGAGCGACCCCUUCCUGGGGAUGAUGAUGGGCCU
GGGCGGCGGCAUGGACUUCGACAGCAAGAAGGCGUACCGCGACGUGGCCUGGC
UGGGCGAGUGCGACCAGGGGUGCCUCGCCCUGGCCGAGCUGCUGGGCUGGAAG
AAGGAGCUGGAGGACCUGGUGCGGCGGGAGCACGCCAGCAUCGACGCCCAGUC
GGGCGCGGGCGUCCCCGAACCCGAGCACCCAGCGCCAGCCCGAAGAAGAGCCCGCC
GCCCGCCAAGGACGAGGCCCGGACGACCGAGCGGGAGAAGCCGCAG

Figur 59

SART-1 AB006198 opti

AUGGGCAGCUCGAAGAAGCACCGGGGCGAGAAGGAGGCCGCGGGGACACGGC
CGCCGCCGGCACCGGGCGGCCACCGAGCAGCCGCCCGCCACCGGGAGCACAA
GAAGCACAAAGCACCGGAGCGGCGGGAGCGGCGGCAGCGGCGGCGAGCGGCGGA
AGCGGAGCCCGGAGCGGGGCGGGGAGCGGGGCGAGCGGCCGCGGGGCGCCGAG
GCGGAGGCCCGGUCGAGCACCCACGGCCGCGAGCGGAGCCAGGCCGAGCCGAG
CGAGCGGCGGGUGAAGCGGGAGAAGCGGGACGACGGCUACGAGGCCGCCGCCA
GCAGCAAGACCUCGAGCGGGGACGCGAGCAGCCUGAGCAUCGAGGAGACCAAC
AAGCUCCGCGCCAAGCUGGGCCUGAAGCCGCUUGGAGGUCAACGCCAUCAAGAA
GGAGGCCGGCACGAAGGAGGAGCCGGUGACCGCCGACGUGAUAACCCGAUUGG
CCCUGCGGCAGCGGGAGGAGCUGCGGGAGAAGCUCGCGGCCGCCAAGGAGAAG
CGGCUCGUGAACCAGAAGCUGGGCAAGAUAAGACCCUGGGCGAGGACGACCC
GUGGCUGGACGACACCGCCGCCUGGAUCGAGCGGAGCCGCCAGCUCCAGAAGG
AGAAGGACCUGGCCGAGAAGCGGGCGAAGCUGCUGGAGGAGAUGGACCAGGAG
UUCGGCGUGUCGACCCUGGUGGAGGAGGAGUUCGGGCAGCGGCGGCAGGACCU
GUACAGCGCCCGGGACCUCCAGGGCCUGACCGUGGAGCACGCCAUUCGACAGCU
UCCGGGAGGGCGAGACGAUGAUCCUGACCCUGAAGGACAAGGGCGUCCUGCAG
GAGGAGGAGGACGUGCUGGUGAACGUGAACCUUCGUGGACAAGGAGCGCGCCGA
GAAGAACGUGGAGCUGCGGAAGAAGAAGCCCGACUACCUGCCGUACGCCGAGG
ACGAGAGCGUCGACGACCUGGCCCAGCAGAAGCCGCGGAGCAUCCUGAGCAAG
UACGACGAGGAGCUGGAGGGCGAGCGGCCGCACUCGUUCCGGCUCGAGCAGGG
CGGGACCGCGGACGGCCUGCGGGAGCGCGAGCUGGAGGAGAUCGGGCCAAGC
UGCGGCUGCAGGCCCAGAGCCUGAGCACCGUGGGCCCGCGGCUCGCCAGCGAG
UACCUGACCCCGGAGGAGAUGGUGACCUUCAAGAAGACGAAGCGGCGGGUGAA
GAAGAUCCGCAAGAAGGAGAAGGAGGUGGUGGUGCCGGGCCGACGACCUGCUGC
CCCUGGGCGACCCAGACCCAGGACGGCGACUUCGGCAGCCGGCUGCGGGGGCGG
GGCCGCGCCCGGUGAGCGAGGUGGAGGAGGAGAAGGAGCCGGUGCCGCAGCC
GCUCCCGUCGGACGACACCCGGGUGGAGAACAUGGACAUCAGCGACGAGGAGG
AGGGCGGCGCCCCGCCCCGGGCAGCCCGCAGGUGCUGGAGGAGGACGAGGCG
GAGCUGGAGCUGCAGAAGCAGCUGGAGAAGGGCCGGCGGCUCGCGCAGCUCCA
GCAGCUGCAGCAGCUGC GCGACAGCGGGGAGAAGGUCGUGGAGAUCGUGAAGA
AGCUGGAGAGCCGGCAGCGGGGCUUGGAGGAGGACGAGGACCCGGAGCGGAAG
GGCGCCAUCGUGUUAACGCCACCAGCGAGUUCUGCCGGACCCUGGGCGAGAU
CCCGACCUACGGCCUGGCCGGCAACCGGGAGGAGCAGGAGGAGCUCAUGGACU
UCGAGCGCGACGAGGAGCGGUCGGCCAACGGGGGCAGCGAGAGCGACGGCGAG
GAGAACAUCCGUCUGGAGCACGGUGAACCUUGGACGAGGAGAAGCAGCAGCAGGA
CUUCAGCGCCAGCUCGACCACCAUCCUGGACGAGGAGCCGAUCGUGAACCGGG
GCCUGGCGGGCCGCCUGCUGCUCUGCCAGAACAAAGGGCCUGCUGGAGACCACC
GUCCAGAAGGUGGCCCGGGUGAAGGCCCCCAACAAGAGCCUGCCGAGCGCCGU
GUACUGCAUCGAGGACAAGAUGGCGAUCGACGACAAGUACAGCCGGCGGGAGG
AGUACCGCGGGUUCACCCAGGACUUAAGGAGAAGGACGGCUACAAGCCGGAC
GUGAAGAUCGAGUACGUGGACGAGACGGGCCGGAAGCUGACCCCGAAGGAGGC
CUUCCGGCAGCUGAGCCACCGGUUCCACGGCAAGGGCAGCGGCAAGAUGAAGA
CCGAGCGGCGGAUGAAGAAGCUCGACGAGGAGGCCUGCUGAAGAAGAUGUCG
AGCAGCGACACCCCGCUGGGGACCGUCGCCUGCUGCAGGAGAAGCAGAAGGC
CCAGAAGACCCCGUACAUCGUGCUCAGCGGCAGCGGCAAGAGCAUGAACGCCA
ACACGAUCACCAAG

Figur 60

SART-2 AF098066 opti

AUGCGGACCCACACGCGCGGCGCCCCGAGCGUGUUCUUCAUCUACCUGCUCUGC
UUCGUCUCGGCGUACAUCACCGACGAGAACCCCGAGGUGAUGAUCCCGUUCAC
CAACGCCAACUACGACAGCCACCCGAUGCUGUACUUCAGCCGGGCGGAGGUGG
CCGAGCUGCAGCUGCGGGCCGCCAGCAGCCACGAGCACAUUCGCGGCCCGGCUGA
CCGAGGCCGUGCACACCAUGCUGAGCUCGCCGUCGAGUACCUGCCGCGGUGG
GACCCCAAGGACUACAGCGCCCCGUGGAACGAGAUCUUCGGGAACAACCUGGG
CGCCCUUGGCAUGUUCUGCGUGCUGUACCCGGAGAACAUCGAGGCGCGGGACA
UGGCCAAGGACUACAUGGAGCGCAUGGCCGCCAGCCGAGCUGGCUGGUGAAG
GACGCCCCGUGGGACGAGGUCCCGCUCGCCACAGCCUGGUGGGCUUCGCGACC
GCCUACGACUUCUGUACAACUACCUGAGCAAGACGCAGCAGGAGAAGUUCU
GGAGGUGAUCGCCAACGCCAGCGGCUACAUGUACGAGACCUCGUACCGGCGGG
GCUGGGGCUUCCAGUACCUGCACAACCACCGACCAACUGCAUGGCCCUCC
UGACCGGGAGCCUGGUGCUGAUGAACCAGGGCUACCUGCAGGAGGCCUACCUG
UGGACCAAGCAGGUGCUCACCAUCAUGGAGAAGAGCCUGGUGCUGCUGCGGGA
GGUCACGGACGGCAGCCUGUACGAGGGCGUGGCGUACGGCAGCUACACCACCC
GGAGCCUGUUCAGUACAUGUUCUCUGUGCAGCGGCACUUAACAUAACCAC
UUCGGCCACCCCUUGGCUGAAGCAGCACUUCGCCUUAUGUACCGCACCAUCCUG
CCGGGGUUCAGCGGACCGUGGCCAUCGCCGACUCGAACUACAACUGGUUCUA
CGGCCCGGAGAGCCAGCUGGUGUUCUGGACAAGUUCGUGAUGCGGAACGGCA
GCGGCAACUGGCUGGGCCGACCAGAUCCGGCGGAACCGGGUCUGGAGGGCCCG
GGCACCCCGAGCAAGGGGCAGCGCUGGUGCACGCUCCACACCGAGUUCUGUG
GUACGACGGCAGCCUGAAGAGCGUGCCGCCCCCGGACUUCGGCACCCCGACCCU
GCACUACUUCGAGGACUGGGGCGUGGUGACCUACGGCUCGGCCUGCCGGCGG
AGAUAACCGGAGCUUCCUGAGCUUAAGAGCGGCAAGCUCGGGGGCGGGGCC
AUCUACGACAUCGUGCACCGGAACAAGUACAAGGACUGGAUCAAGGGCUGGCG
GAACUUAACGCCGGCCACGAGACCCGGACCAGAACAGCUUCACCUUCGCCCC
GAACGGCGUCCCCUUAUCACGGAGGCCUGUACGGCCCGAAGUACACCUUCU
UCAACAACGUGCUGAUGUUCAGCCCGGCCGUGUCGAAGAGCUGCUUCAGCCCG
UGGGUGGGGCAGGUGACCGAGGACUGCAGCAGCAAGUGGAGCAAGUACAAGCA
CGACCUGGCGGCCUCGUGCCAGGGCCGGGUGGUCGCCGCGGAGGAGAAGAAGC
GCGUGGUGUUAUCCGCGGCGAGGGCGUGGGCGCCUACAACCCGCAGCUGAAC
CUGAAGAACGUGCAGCGGAACCUCUACUCCUGCUGCACC CGCAGCUGCUGCU
CGUGGACCAGAUCCACCUGGGGGAGGAGAGCCCCUGGAGACCGCCGCGAGCU
UCUUCCACAACGUCGACGUGCCGUUCGAGGAGACCGUGGUGGACGGCGUGCAC
GGCGCCUUAUCCGGCAGCGGGACGGCCUGUACAAGAUGUACUGGAUGGACGA
CACCGGCUACAGCGAGAAGGCCACGUUCGCCAGCGUGACCUACCCGCGGGGCU
ACCCGUACAACGGGACCAACUACGUACAACGUGACCAUGCACCUGCGGAGCCCG
AUCACCCGCGCCGCCUACCUGUUAUCGGCCCGUCGAUCGACGUGCAGAGCUUC
ACCGUGCACGGCGACAGCCAGCAGCUCGACGUGUUAUCGCGACGAGCAAGCA
CGCCUACGCCACCUACCUGUGGACCGGCGAGGCCACCGGCCAGAGCGCCUUCGC
CCAGGUGAUCGCGGACCGGCACAAGAUCUGUUCGACCGGAACAGCGCCAUA
AGUCGAGCAUCGUCCCCGAGGUGAAGGACUACGCCGCCAUCGUGGAGCAGAAC
CUGCAGCACUUAAGCCGGUGUUCAGCUGCUGGAGAAGCAGAUCCUCAGCCG
GGUGCGGAACACCGCCAGCUUCCGGAAGACCGCCGAGCGCCUGCUGCGGUUA
GCGACAAGCGGCAGACGGAGGAGGCGAUCGACCGGAUCUUCGCCAUCAGCCAG

Fortsetzung Figur 60

CAGCAGCAGCAGCAGUCGAAGAGCAAGAAGAACCGGCGGGCCGGCAAGCGCUA
CAAGUUCGUGGACGCCGUCCCGGACAUCUUCGCCCAGAUUCGAGGUGAACGAGA
AGAAGAUCCGGCAGAAGGCCCCAGAUCCUGGCGCAGAAGGAGCUGCCGAUCGAC
GAGGACGAGGAGAUGAAGGACCUGCUCGACUUCGCCGACGUGACCUACGAGAA
GCACAAGAACGGGGGCCUGAUCAAGGGCCGGUUCGGCCAGGCCCCGGAUGGUGA
CCACCACCCACAGCCGGGGCCCCGAGCCUGAGCGCCAGCUACACCCGGCUGUCC
UGAUCCUGAACAUCGCCAUCUUCUUCGUGAUGCUCGCGAUGCAGCUGACGUAC
UUCAGCGCGCCAGUCGUCGACGGCCAGCGGUGCCUGUACGCCGUGCUGCU
GAUCGACAGCUGCAUCCUCCUGUGGCUGUACAGCAGCUGCAGCCAGAGCCAGU
GC

Figur 61

SART-3 AB020880 opti

AUGGCCACCGCGGCCGAGACGAGCGCCUCGGAGCCGGAGGCCGAGAGCAAGGC
CGGCCCCAAGGCCGACGGGGAGGAGGACGAGGUGAAGGCGGCCCGGACCCGCC
GGAAGGUCCUGAGCCGGGCCGUGGCCGCCGCCACCUACAAGACCAUGGGCCCG
GCGUGGGACCAGCAGGAGGAGGGCGUGAGCGAGAGCGACGGCGACGAGUACGC
CAUGGCCAGCUCGGCCGAGAGCAGCCCGGGCGAGUACGAGUGGGAGUACGACG
AGGAGGAGGAGAAGAACCAGCUCGAGAUCGAGCGGCUGGAGGAGCAGCUGAGC
AUCAACGUGUACGACUACAACUGCCACGUGGACCUGAUCCGGCUCUGCGGGCU
CGAGGGCGAGCUGACCAAGGUGCGCAUGGCCCGGCAGAAGAUGAGCGAGAUCU
UCCCGCUGACCGAGGAGCUGUGGCUGGAGUGGCUGCACGACGAGAUCAGCAUG
GCCCAGGACGGGCUCGACCGGGAGCACGUCUACGACCUGUUCGAGAAGGCGGU
GAAGGACUACAUCUGCCCCGAACAUCUGGCUGGAGUACGGCCAGUACUCGGUGG
GCGGCAUCGGCCAGAAGGGCGGGCUGGAGAAGGUGCGGAGCGUGUUCGAGCGG
GCCCUGAGCAGCGUGGGCCUGCACAUGACGAAGGGCCUCGCCCUGUGGGAGGC
CUACCGGGAGUUCGAGAGCGCCAUCGUCGAGGCCGCGCGCCUGGAGAAGGUGC
ACAGCCUGUUCGGCGGCAGCUGGCCAUCCCGCUGUACGACAUGGAGGCCACC
UUCGCCGAGUACGAGGAGUGGUCGGAGGACCCCAUCCCGGAGAGCGUGAUCCA
GAACUACAACAAGGCCCUCCAGCAGCUGGAGAAGUACAAGCCGUACGAGGAGG
CCUGCUGCAGGCGGAGGCCCGCGGCUGGCCGAGUACCAGGCCUACAUCGAC
UUCGAGAUGAAGAUCCGGCGACCCGGCCCGGAUCCAGCUGAUCUUCGAGCGGGC
CCUCGUGGAGAACUGCCUGGUGCCGGACCUGUGGAUCCGCUACAGCCAGUACC
UGGACCGGCAGCUGAAGGUGAAGGACCUGGUCCUCAGCGUGCACAACCGGGCG
AUCCGGAACUGCCCCUGGACCGUGGCCCUUGUGGAGCCGGUACCUGCUGGCCAU
GGAGCGGCACGGCGUGGACCACCAGGUGAUCAGCGUGACCUUCGAGAAGGCC
UGAACGCCGGCUUCAUCCAGGCCACCGACUACGUCGAGAUCUGGCAGGCGUAC
CUGGACUACCUCGCCCGCGGGUGGACUUAAGCAGGACUCGAGCAAGGAGCU
GGAGGAGCUGCGGGCCGCCUUCACCCGGGCCCUUGGAGUACCUGAAGCAGGAGG
UGGAGGAGCGGUUCAACGAGAGCGGGGACCCGAGCUGCGUGAUC AUGCAGAAC
UGGGCCCGCAUCGAGGCCCGGCUGUGCAACAACAUGCAGAAGGCGCGGGAGCU
CUGGGACAGCAUCAUGACGCGGGGCAACGCCAAGUACGCCAACAUGUGGCUGG
AGUACUACAACCUGGAGCGGGCCACGGCGACACCCAGCACUGCCGGAAGGCC
CUGCACCGCGCCGUGCAGUGCACCAAGCGACUACCCGGAGCACGUGUGCGAGGU
CCUGCUGACCAUGGAGCGGACCGAGGGCUCGCUUGAGGACUGGGACAUCGCGG
UGCAGAAGACCGAGACGCGGCUGGCCCGGGUGAACGAGCAGCGGAUGAAGGCC
GCCGAGAAGGAGGCCGCCUGGUGCAGCAGGAGGAGGAGAAGGCGGAGCAGCG
GAAGCGCGCCCGGGCCGAGAAGAAGGCCUGAAGAAGAAGAAGAUCCGGG
GCCCGGAGAAGCGGGGCGCCGACGAGGACGACGAGAAGGAGUGGGGCGACGAC
GAGGAGGAGCAGCCGAGCAAGCGGCGGCGCGUGGAGAACAGCAUCCCGGCCGC
GGGGGAGACCCAGAACGUGGAGGUCGCCGCCGGCCCCGCCGGCAAGUGCGCCG
CCGUGGACGUGGAGCCGCCGAGCAAGCAGAAGGAGAAGGCGGCCAGCCUGAAG
CGGGACAUGCCGAAGGUGCUGCACGACAGCUCGAAGGACAGCAUACCCGUGUU
CGUGAGCAACCUCCCGUACAGCAUGCAGGAGCCGGACACCAAGCUGCGGCCCC
UGUUCGAGGCCUGCGGCGAGGUCGUGCAGAUCCGGCCGAUCUUCAGCAACCGG
GGCGACUUCGGGGGUACUGCUACGUGGAGUUAAGGAGGAGAAGAGCGCCCU
GCAGGCCCUUGGAGAUGGACCGCAAGUCGGUGGAGGGCCGGCCGAUGUUCGUGA
GCCCCUGCGUGGACAAGAGCAAGAACCCGGACUUAAGGUCUUCGGGUACAGC
ACCAGCCUGGAGAAGCACAAGCUCUUAUCAGCGGCCUGCCGUUCUCGUGCAC

Fortsetzung Figur 61

CAAGGAGGAGCUGGAGGAGAUCUGCAAGGCCCACGGCACGGUGAAGGACCUGC
GGCUGGUGACCAACCGGGCGGGCAAGCCCAAGGGCCUGGCCUACGUGGAGUAC
GAGAACGAGAGCCAGGCCAGCCAGGCCGUGAUGAAGAUGGACGGGAUGACCAU
CAAGGAGAACAUCAUCAAGGUGGCCAUCAGCAACCCGCCGCAGCGGAAGGUCC
CGGAGAAGCCGGAGACCCGCAAGGCCCCGGGCGGGCCCCAUGCUCUCCUGCCGCAGA
CCUACGGCGCGCGGGGCAAGGGCCGGACCCAGCUGAGCCUGCUGCCGCGGGGCC
UGCAGCGGCCGAGCGCCGCCGCCCGCAGGCCGAGAACGGGGCCGGCGGCCGCC
CCGCCGUGGCCGCCCGGGCGGCCACGGAGGCCCCGAAGAUGUCGAACGCCGACU
UCGCCAAGCUCUCCUGCGGAAG

Figur 62

Ribosomal protein S2 BC001795 opti

AUGGCCGACGACGCGGGCGCCGCCGGGGGCCCCGGGCGGCCCCGGGCGGCCCGGGG
AUGGGCAACCGGGGCGGCUUCCGCGGGCGGCUUCGGGAGCGGCAUCCGGGGCCG
GGGCCGGGGCCGGGGCCGGGGGCGCGGCCGGGGCCGGGGCGCCCCGGGGCGGCA
AGGCCGAGGACAAGGAGUGGAUGCCGGUGACCAAGCUGGGGCGGCUCGUCAAG
GACAUGAAGAUCAAGUCGCUUGGAGGAGAUCUACCUGUUCAGCCUGCCGAUCAA
GGAGAGCGAGAUAUCGACUUCUUCUGGGCGCCAGCCUGAAGGACGAGGUGC
UCAAGAUCAUGCCGGUGCAGAAGCAGACGCGGGCGGGCCAGCGCACCCGGUUC
AAGGCCUUCGUGGCCAUCGGCGACUACAACGGCCACGUGGGCCUGGGGGUGAA
GUGCAGCAAGGAGGUCGCCACCGCCAUCCGGGGCGCCAUCAUCCUGGCGAAGC
UGAGCAUCGUGCCGGUGCGGCGGGGCUACUGGGGCAACAAGAUCCGCAAGCCC
CACACCGUGCCGUGCAAGGUGACCGGCCGGUGCGGGUCGGUGUCUGGUCCGCCU
GAUCCCGGCCCCGCGGGGCACCGGCAUCGUGAGCGCCCCGGUGCCGAAGAAGC
UCCUGAUGAUGGCCGGCAUCGACGACUGCUACACGAGCGCCCCGGGGCUGCACC
GCCACCCUGGGCAACUUCGCGAAGGCCACCUUCGACGCCAUCAGCAAGACCUAC
AGCUACCUGACCCCCGACCUGUGGAAGGAGACGGUGUUCACCAAGAGCCCGUA
CCAGGAGUUCACCGACCACCUUGGUGAAGACCCACACCCGGGUGUCGGUCCAGC
GGACCCAGGCCCCCGGCCGUGGCCACGACC

Figur 63

GAGE-4 opti

AUGAGCUGGCGGGGCCGCU CGACCUACUACUGGCCGCGGCCCCGGCGGUACGU
GCAGCCGCCGGAGAUGAUCGGGCCGAUGCGGCCGGAGCAGUUCAGCGACGAGG
UCGAGCCGGCCACGCCCAGGAGGGCGAGCCGGCGACCCAGCGGCAGGACCCG
GCCGCCGCCAGGAGGGCGAGGACGAGGGCGCCAGCGCCGGCCAGGGCCCGAA
GCCGGAGGCGGACAGCCAGGAGCAGGGGCACCCGCAGACCGGCUGCGAGUGCG
AGGACGGCCCCGACGGCCAGGAGAUGGACCCGCCGAACCCGGAGGAGGUGAAG
ACCCCGGAGGAGGGCGAGAAGCAGAGCCAGUGC

Figur 64

Adenocarcinoma recognized antigen ART-4 AB026125 opti

AUGGCCCCGGUGGAGCACGUCGUGGCGGACGCCGGCGCCUUCCUGCGGCACGC
CGCCCUCCAGGACAUCGGGAAGAACAUUCUACACCAUCCGCGAGGUGGUGACGG
AGAUCGCGGACAAGGCCACCCGGCGGCGGCUGGCGGUGCUGCCCUACGAGCUG
CGGUUCAAGGAGCCGCUGCCGGAGUACGUGCGCCUGGUCACCGAGUUCAGCAA
GAAGACCGGCGACUACCCGUCGCUACAGCGCCACCGACAUCAGGUGCUGGCCCCU
GACCUACCAGCUGGAGGCCGAGUUCGUGGGCGUGAGCCACCUGAAGCAGGAGC
CGCAGAAGGUGAAGGUGAGCAGCAGCAUCCAGCACCCGGAGACGCCCCUGCAC
AUCUCGGGCUUCCACCUCCCGUACAAGCCGAAGCCGCCGCAGGAGACCGAGAA
GGGCCACAGCGCCUGCGAGCCGGAGAACCUGGAGUUCAGCAGCUUCAUGUUCU
GGCGGAACCCCUGCCGAACAUCGACCACGAGCUGCAGGAGCUGCUGAUCGAC
CGGGGCGAGGACGUCCCGAGCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGAACGGGUUCGA
GGACCGGAAGGACGACAGCGACGACGACGGCGGCGGCUGGAUACCCCGUCGA
ACAUCAAGCAGAUCCAGCAGGAGCUCGAGCAGUGCGACGUGCCGGAGGACGUG
CGGGUGGGCUGCCUGACCACCGACUUCGCCAUGCAGAACGUGCUGCUGCAGAU
GGGCCUGCACGUGCUGGCGGUCAACGGGAUGCUCAUCCGGGAGGCCCGCAGCU
ACAUCCUGCGGUGCCACGGCUGCUUCAAGACCACGAGCGACAUGAGCCGGGUG
UUCUGCAGCCACUGCGGCAACAAGACCCUGAAGAAGGUGAGCGUGACCGUGUC
GGACGACGGCACCCUGCACAUGCACUUCAGCCGGAACCCGAAGGUGCUGAACC
CCCGGGGCCUGCGGUACAGCCUCCCGACCCCGAAGGGCGGGAAGUACGCCAUC
AACCCGCACCUGACCGAGGACCAGCGCUUCCCGCAGCUGCGGCUGAGCCAGAA
GGCCCGGCAGAAGACGAACGUCUUCGCCCCGGACUACAUCGCCGGCGUGAGCC
CCUUCGUGGAGAACGACAUCAGCUCGCGGAGCGCGACCCUGCAGGUGCGGGAC
AGCACCCUGGGCGCCGGCCGGCGCCGGCUCAACCCGAACGCCAGCCGGAAGAAG
UUCGUGAAGAAGCGG

Figur 65

Multidrug resistance protein-3 Y17151 opti

AUGGACGCCCUUGUGCGGCAGCGGGGAGCUCGGCUCGAAGUUCUGGGACAGCAA
CCUGAGCGUGCACACCGAGAACCCGGACCUGACGCCCUUGC UCCAGAACAGCCU
GCUGGCGUGGGUCCCGCGGAUCUACCUGUGGGUGGCCCUCCCGUGCUACCUGC
UGUACCUGCGCCACCACUGCCGGGGCUACAUCAUCCUGAGCCACCUGAGCAAG
CUCAAGAUGGUGCUGGGCGUGCUGCUGUGGUGCGUGUCGUGGGCCGACCUGUU
CUACAGCUUCCACGGCCUGGUGCACGGCCGGGCCCCGGCCCCGGUCUUCUUCGU
GACCCCGCUCGUGGUGGGGGUGACCAUGCUGCUGGCCACCCUGCUGAUCCAGU
ACGAGCGGCUGCAGGGCGUGCAGAGCAGCGGCGUCCUCAUCAUCUUCUGGUUC
CUGUGCGUGGUGUGCGCGAUCGUGCCCUUCCGGAGCAAGAUCUGCUGGCCAA
GGCCGAGGGCGAGAUCAGCGACCCGUUCCGGUUCACCACCUUCUACAUCACU
UCGCCCUGGUGCUGUCGGCCCUCAUCCUGGCCUGCUUCCGCGAGAAGCCGCCGU
UCUUCAGCGCGAAGAACGUGGACCCGAACCCGUACCCCGAGACGAGCGCCGGC
UUCCUGAGCCGGCUGUUCUUCUGGUGGUUCACCAAGAUGGCCAUUCUACGGCUA
CCGGCACCCCGCUGGAGGAGAAGGACCUGUGGAGCCUCAAGGAGGAGGACCGGA
GCCAGAUUGGUCGUGCAGCAGCUGCUGGAGGCCUGGCGGAAGCAGGAGAAGCAG
ACCGCCCGGCACAAGGCCUCGGCGGGCCCCGGGGGAAGAACGCCAGCGGCGAGGA
CGAGGUGCUGCUGGGCGCCCCGCCCGCGGCCGCGGAAGCCGAGCUUCCUGAAGG
CCUCCUGGCCACCUUCGGCAGCAGCUUCCUGAUCAGCGCGUGCUUCAAGCUG
AUCCAGGACCUGCUGUCGUUCAUCAACCCCCAGCUCCUGAGCAUCCUGAUCCG
GUUCAUCAGCAACCCGAUGGCCCCGAGCUGGUGGGGCUUCCUGGUGGCCGGCC
UGAUGUUCUGUGCAGCAUGAUGCAGAGCCUCAUCCUGCAGCACUACUACCAC
UACAUCUUCGUGACCGGGGUGAAGUUCGGACCGGCAUCAUGGGCGUCAUCUA
CCGGAAGGCCCUUGGUGAUCACGAACUCGGUGAAGCGCGCCAGCACCGUGGGCG
AGAUCGUGAACCUGAUGAGCGUGGACGCCAGCGGUUCAUGGACCUGGCGCCG
UUCUGAACCUCUGUGGAGCGCCCCGCGUGCAGAUCAUCCUGGCCAUUCUACU
CCUGUGGCAGAACCUUGGGCCCGAGCGUCCUCGCCGGCGUGGCCUUCAUGGUGC
UGCUGAUCCCCCUGAACGGGGCCGUGGCGGUGAAGAUGCGGGCCUUCAGGUG
AAGCAGAUGAAGCUGAAGGACAGCCGGAUCAAGCUGAUGUCGGAGAUCCUCAA
CGGCAUCAAGGUCCUGAAGCUGUACGCCUGGGAGCCGAGCUUCCUGAAGCAGG
UGGAGGGCAUCCGGCAGGGCGAGCUGCAGCUGCUCCGGACCGCCGCCUACCUG
CACACCACCACCACGUUACCUUGGAUGUGCAGCCCGUUCUGGUGACCCUGAUC
ACCCUGUGGGUGUACGUGUACGUGGACCCGAACAACGUCCUGGACGCCGAGAA
GGCGUUCGUGAGCGUGAGCCUCUUAACAUCUGCGCCUGCCGCUGAACAUGC
UGCCGCAGCUGAUCAGCAACCUACCCAGGCCUCGGUGAGCCUGAAGCGGAUC
CAGCAGUUCUGAGCCAGGAGGAGCUGGACCCCCAGAGCGUGGAGCGGAAGAC
CAUCAGCCCGGGCUACGCCAUACGAUCCACAGCGGCACCUUACCUUGGGCCCA
GGACCUGCCGCCGACCCUGCACUCGCUCGACAUCAGGUGCCGAAGGGGGCCCU
GGUCGCCGUGGUGGGGCCCGUGGGGUGCGGCAAGAGCAGCCUGGUGAGCGCGC
UGCUGGGCGAGAUGGAGAAGCUGGAGGGCAAGGUGCACAUGAAGGGGAGCGU
CGCCUACGUGCCCCAGCAGGCCUGGAUCCAGAACUGCACCCUCCAGGAGAACG
UGCUGUUCGGCAAGGCCCUGAACCCGAAGCGGUACCAGCAGACCCUGGAGGCC
UGCGCCCUGCUGGCGGACCUCGAGAUGCUGCCGGGCGGCGACCAGACGGAGAU
CGGCGAGAAGGGCAUCAACCUAGAGCGGGGGCCAGCGGCAGCGGGUGUCGUGG
CCCGCGCCGUGUACAGCGACGCCGACAUCUUCUGCUGGACGACCCGCUCAGCG
CCGUGGACAGCCACGUCGCCAAGCACAUUCUUGACCACGUGAUCGGCCCCGAG

Fortsetzung Figur 65

GGCGUGCUGGCGGGCAAGACCCGGGUGCUGGUGACCCACGGCAUCAGCUUCCU
GCCGCAGACCGACUUCAUCAUCGUGCUGGCCGACGGGCAGGUCAGCGAGAUGG
GCCCCUACCCGGCCUGCUCCAGCGGAACGGGCUCGUUCGCCAACUCCUGUGCA
ACUACGCCCCGGACGAGGACCAGGGCCACCUGGAGGACAGCUGGACCGCCUG
GAGGGCGCGGAGGACAAGGAGGCCUGCUGAUCGAGGACACCCUCAGCAACCA
CACGGACCUGACCGACAACGACCCGGUGACCUACGUGGUGCAGAAGCAGUUCA
UGCGGCAGCUGAGCGCCCUGAGCAGCGACGGCGAGGGGCAGGGCCGGCCGGUG
CCGCGGGCGCCACCUGGGCCCCUCGGAGAAGGUGCAGGUCACCGAGGCCAAGGC
CGACGGCGCCCUGACCCAGGAGGAGAAGGCGGCCAUCGGCACCGUGGAGCUCA
GCGUGUUCUGGGACUACGCCAAGGCCGUGGGCCUGUGCACGACCCUGGCCAUC
UGCCUGCUGUACGUGGGGCAGAGCGCCGCGGCCAUCGGCGCCAACGUGUGGCU
GAGCGCCUGGACCAACGACGCCAUGGCCGACAGCCGGCAGAACAACACCAGCC
UCCGGCUGGGCGUCUACGCGGCCCUUGGGCAUCCUGCAGGGCUUCCUGGUGAUG
CUGGCCGCCAUGGCCAUGGCCGCGGGCGGGGAUCCAGGCCGCCCGGGUGCUCCAC
CAGGCCCUGCUGCACAACAAGAUCCGGUCGCCGCAGAGCUUCUUCGACACCACC
CCGAGCGGCCCGGAUCCUGAACUGCUUCAGCAAGGACAUCUACGUGGUGGACGA
GGUGCUGGCCCCGGUCAUCCUGAUGCUCUGAACAGCUUCUUAACGCCAUA
GCACGCUGGUGGUGAUAUGGCGUCGACCCCGCUGUUCACCGUGGUGAUCCUG
CCGCUGGCCGUGCUCUACACCCUGGUCCAGCGCUUCUACGCCGCCACCAGCCGG
CAGCUGAAGCGGCUGGAGAGCGUGAGCCGGAGCCCCAUCUACAGCCACUUCUC
GGAGACCGUGACGGGCGCCAGCGUGAUCGGGGCCUACAACCGGAGCCGCGACU
UCGAGAUCAUCAGCGACACCAAGGUGGACGCGAACCAGCGGAGCUGCUACCCG
UACAUAUCAGCAACCGGUGGCUGUCGAUCGGCGUGGAGUUCGUCGGCAACUG
CGUGGUGCUGUUCGCCGCCUCUUCGCCGUGAUCGGCCGGAGCAGCCUGAACCC
CGGGGCUUGGUGGGCCUGAGCGUGAGCUACAGCCUGCAGGUCACCUUCGCCCU
AACUGGAUGAUCCGGAUGAUGUCGGACCUCGAGAGCAACAUCGUGGCCGUGGA
GCGGGUGAAGGAGUACAGCAAGACCGAGACCGAGGCGCCGUGGGUGGUGGAGG
GCAGCCGCCCGCCGGAGGGCUGGCCCCCGCGGGGCGAGGUCGAGUUCGGGAAC
UACAGCGUGCGGUACCGGCCGGGCCUGGACCUGGUGCUGCGGGACCUGAGCCU
GCACGUGCACGGGGGCGAGAAGGUGGGCAUCGUGGGCCGCACCGGCGCCGGCA
AGUCGAGCAUGACGCUCUGCCUGUUCGGGAUCCUGGAGGCCGCCAAGGGGGAG
AUCCGGAUCGACGGCCUGAACGUCGCCGACAUCGGCCUGCACGACCUGCGGAG
CCAGCUCACCAUCAUCCCGCAGGACCCGAUCCUGUUCAGCGGCACCCUGCGGAU
GAACCUGGACCCGUUCGGCAGCUACAGCGAGGAGGACAUCUGGUGGGCCCUUGG
AGCUGUCGCACCUCCACACCUUCGUGAGCAGCCAGCCCGCGGGCCUGGACUUC
AGUGCAGCGAGGGCGGCGAGAACCUGAGCGUGGGGCAGCGGCAGCUGGUGUGC
CUGGCCCGCGCCCUGCUCCGGAAGAGCCGGAUCCUGGUGCUGGACGAGGCCAC
CGCCGCCAUCGACCUGGAGACCGACAACCUGAUCCAGGCGACGAUCCGGACCCA
GUUCGACACCUGCACCGUGCUGACCAUCGCCACCGGCUCAACACCAUCAUGGA
CUACACGCGGGUCCUGGUGCUGGACAAGGGCGUGGUGGCCGAGUUCGACUCGC
CGGCCAACCUGAUCGCCGCCCGCGGCAUCUUCUACGGCAUGGCGCGGGACGCCG
GGCUGGCC

Figur 66

Adenovirus E1A opti

AUGC GGCACAUCAUCUGCCACGGCGGGGUGAUCACCGAGGAGAUGGCCGCGAG
CCUGCUCGACCAGCUGAUCGAGGAGGUCCUGGCCGACAACCUGCCGCCCCCGUC
GCACUUCGAGCCGCCGACGCUGCACGAGCUGUACGACCUCGACGUGACCGCCCC
GGAGGACCCGAACGAGGAGGCCGUGAGCCAGAUUCUCCCCGAGAGCGUGAUGC
UGGCCGUGCAGGAGGGCAUCGACCUGUUCACCUUCCCGCCGGCCCCGGGCAGCC
CGGAGCCGCCCCACCUAGAGCCGCCAGCCGGAGCAGCCGGAGCAGCGGGCGCUGG
GCCCCGUGAGCAUGCCGAACCUUGGUCCCGGAGGUGAUCGACCUCACCUGCCAC
GAGGCCGGCUUCCCGCCCUCGGACGACGAGGACGAGGAGGGCCCCGGUGAGCGA
GCCGGAGCCGGAGCCGGAGCCCGAGCCGGAGCCGGCCCGGCCGACCCGGCGGCC
GAAGCUGGUGCCGGCCAUCCUGCGGCGCCCCACCAGCCCGGUGAGCCGGGAGU
GCAACAGCAGCACGGACUCGUGCGACAGCGGGCCGAGCAACACCCCGCCGGAG
AUCCACCCGGUGGUCCCCCUGUGCCCGAUCAAGCCGGUGGCCGUGCGGGUGGG
CGGCCGGCGGCAGGCCGUGGAGUGCAUCGAGGACCUGCUGAACGAGAGCGGCC
AGCCGCUCGACCUGAGCUGCAAGCGGCCGCGCCCG

Figur 67

Adenovirus E1b opti

AUGGAGCGGCGCAACCCGAGCGAGCGGGGCGUGCCCGCCGGGUUCUCGGGGCCA
CGCGAGCGUCGAGAGCGGCGGCGAGACCCAGGAGAGCCCGGCCACGGUGGUGU
UCCGGCCGCGGGCAACAACACCGACGGCGGGGCCACCGCCGGCGGCAGCCAGG
CCGCCGCGGCCGCGGCGCCGAGCCGAUGGAGCCGGAGAGCCGGCCCCGGCCCGU
CGGGCAUGAACGUGGUGCAGGUGGGCCGAGCUGUUCGCGGAGCUCGCGCGGAUC
CUGACCAUCAACGAGGACGGGCAGGGCCUGAAGGGCGUCAAGCGCGAGCGGGG
CGCCAGCGAGGCGACCGAGGAGGCCCGGAACCUGACCUUCAGCCUGAUGACGC
GGCACCGGCCGGAGUGCGUGACCUUCCAGCAGAUCAAGGACAACUGCGCCAAC
GAGCUGGACCUCCUGGCCCAGAAGUACAGCAUCGAGCAGCUGACCACCUACUG
GCUGCAGCCGGGCGACGACUUCGAGGAGGCCAUCCGGGUGUACGCCAAGGUGG
CGCUGCGCCCCGGACUGCAAGUACAAGAUCAAGCUGGUGAACAUCGGAAC
UGCUGCUACAUCAGCGGCAACGGGGCCGAGGUGGAGAUUCGACACCGAGGACCG
GGUCGCCUUCGUGGCUCGAUGAUCAACAUGUGGGCCCGGCGUGCUCGGCAUGG
ACGGCGUGGUGAUCAUGAACGUGCGGUUCACCGGCCCGAACUUCAGCGGCACG
GUGUUCUGGCCAACACCAACCUGAUCCUGCACGGGGUCAGCUUCUACGGCUU
CAACAACACCUGCGUGGAGGCCUGGACCGACGUGCGGGUGCGCGGCUGCGCCU
UCUACUGCUGCUGGAAGGGCGUGGUGUGCCGGCCGAAGAGCCGGGCGAGCAUC
AAGAAGUGCCUGUUCGAGCGGUGCACCCUGGGCAUCCUCAGCGAGGGCAACUC
GCGGGUCCGGCACAACGUGGCCAGCGACUGCGGGUGCUUCAUGCUGGUGAAGA
GCGUGGCCGUGAUCAAGCACAACAUGGUGUGCGGCAACUGCGAGGACCGCGCC
AGCCAGAUGCUGACCUGCAGCGACGGCAACUGCCACCUGCUGAAGACGAUCCA
CGUCGCCAGCCACUCGCGGAAGGCCUGGCCGGUGUUCGAGCACAACAUCUGA
CCCGGUGCAGCCUCCACCUGGGCAACCGGCGGGGCGUGUUCUGCCGUACCAG
UGCAACCUGAGCCACACCAAGAUCUGCUGGAGCCGGAGAGCAUGAGCAAGGU
GAACCUCAACGGCGUGUUCGACAUGACCAUGAAGAUCUGGAAGGUGCUGCGGU
ACGACGAGACCCGCACCCGGUGCCGGCCUGCGAGUGCGGGGGCAAGCACAUC
CGGAACCAGCCGGUCAUGCUGGACGUGACGGAGGAGCUGCGGCCGGACCACCU
GGUGCUGGCGUGCACCCGGGCCGAGUUCGGCAGCUCGGACGAGGACACCGAC

Figur 68

BCR-ABL opti

AUGGUGGACCCGGUCGGCUUCGCCGAGGCGUGGAAGGCCAGUUCCCCGACAG
CGAGCCGCCCGGAUGGAGCUCGCGCUCGGUGGGGGACAUCGAGCAGGAGCUCG
AGCGGUGCAAGGCCAGCAUCCGGCGGCUGGAGCAGGAGGUGAACCAGGAGCGG
UUCCGGAUGAUCUACCUGCAGACCCUGCUGGCCAAGGAGAAGAAGAGCUACGA
CCGCCAGCGGUGGGGCUUCCGGCGGGCCGCCAGGCGCCGGACGGCGCCAGCGA
GCCGCGGGCCAGCGCCAGCCGGCCGCAGCCCCGCCCGGCCGACGGCGCGGACCC
GCCGCCGGCCGAGGAGCCGGAGGCCCGCCCCGACGGCGAGGGCUCGCCGGGGA
AGGCCCGGCCGGGCACGGCCCGGCGGCCGGGCGCCGCGGCCAGCGGCGAGCGGG
ACGACCCGGGGCCCGCCGGCCAGCGUGGCGCCCGUGCGCAGCAACUUCGAGCGGA
UCCGGAAGGGCCACGGGCAGCCCGGCGCCGACGCGGAGAAGCCGUUCUACGUG
AACGUGGAGUUCACCACGAGCGGGGCCUCGUCAAGGUGAACGACAAGGAGGU
GAGCGACCGGAUCAGCUCGCUGGGCAGCCAGGCCAUGCAGAUUGGAGCGGAAGA
AGAGCCAGCACGGCGCCGGCAGCAGCGUGGGGGACGCCAGCCGCCCGCCGUACC
GGGGCCGGUCGAGCGAGAGCAGCUCGCGGCGUGGACGGCGACUACGAGGACGCC
GAGCUGAACCCGCGGUUCCUGAAGGACAACCUGAUCGACGCCAACGGCGGCAG
CCGGCCGCCCGUGGCCGCCGCUGGAGUACCAGCCGUACCAGAGCAUCUACGUGG
GCGGGAUCAUGGAGGGGCGAGGGCAAGGGCCCGCUCUGCGGUCGACAGCACC
AGCGAGCAGGAGAAGCGCCUGACCUGGCCCGCGCGGAGCUACAGCCCCCGGAG
CUUCGAGGACUGCGGCGGGGGCUACACCCCGGACUGCUCGAGCAACGAGAACC
UGACCAGCAGCGAGGAGGACUUCAGCAGCGGCCAGUCGAGCCGGGUCAGCCCG
AGCCCGACCACGUACCGGAUGUUCGCGACAAGAGCCGGAGCCCGUCGCAGAA
CAGCCAGCAGAGCUUCGACAGCAGCAGCCCGCCACCCCGCAGUGCCACAAGCG
GCACCGGCACUGCCCGGUGGUGGUGUCGGAGGCGACCAUCGUGGGCGUGCGGA
AGACCGGCCAGAUUCUGGCCGAACGACGACGAGGGCGCCUUCCACGGGGACGCC
GACGGCAGCUUCGGCACCCCGCCGGGCUACGGCUGCGCCGCCGACCGGGCCGAG
GAGCAGCGCCGGCACCAGGACGGCCUGCCCUACAUCGACGACAGCCCGAGCAGC
AGCCCGCACCUGUCGAGCAAGGGGCGGGGCGAGCCGGGACGCGCUCGUCAGCGG
CGCCCGUAAGAGCACCAAGGCCAGCGAGCUGGACCUGGAGAAGGGCCUGGAGA
UGCGGAAGUGGGUGCUGUCGGGCAUCCUCGCCAGCGAGGAGACGUACCUGAGC
CACCUGGAGGCCCGUCUGCUGGCCGAUGAAGCCGCUCAAGGCCCGCGGCCACCACC
AGCCAGCCGGUGCUGACCAGCCAGCAGAUUCGAGACCAUCUUCUUAAGGUGCC
CGAGCUGUACGAGAUCCACAAGGAGAGCUACGACGGCCUGUCCCCGCGGGUGC
AGCAGUGGUCGCACCAGCAGCGCGUGGGGGACCUGUUCGAGAAGCUGGCCAGC
CAGCUCGGCGUCUACCGGGGCCUUCGUGGACAACUACGGCGUGGCCAUGGAGAU
GGCCGAGAAGUGCUGCCAGGCGAACGCCAGUUCGCCGAGAUACGCGAGAACC
UGCGGGCCCGGAGCAACAAGGACGCCAAGGACCCGACCACGAAGAACAGCCUG
GAGACCCUGCUGUACAAGCCGGUGGACCGGGUGACCCGGAGCACCCUGGUGCU
CCACGACCUGCUGAAGCACACCCCGGCCUCGCACCCGGACCAACCCCGUCUGCA
GGACGCGCUGCGCAUCAGCCAGAACUUCUCAGCAGCAUCAACGAGGAGAUCA
CCCCGCGGCGGCAGAGCAUGACGGUCAAGAAGGGCGAGCACCGGCAGCUGCUG
AAGGACAGCUUCAUGGUGGAGCUGGUGGAGGGCGCCCGGAAGCUGCGGCACGU
GUUCCUGUUCACCGACCUCUGCUGGACCAAGCUGAAGAAGCAGUCGGGGCG
GGAAGACCCAGCAGUACGACUGCAAGUGGUACAUCCCGCGUACCGACCUGAGC
UUCGAGAUGGUGGACGAGCUCGAGGCCCGUGCCGAACAUCCCGCGUGGUCCCGGA
CGAGGAGCUGGACGCCCGUAAGAUAAGAUCAGCCAGAUCAAGAGCGACAUC
AGCGCGAGAAGCGGGCCAACAAGGGCAGCAAGGCCACCGAGCGGCUGAAGAAG

Fortsetzung Figur 68

AAGCUGAGCGAGCAGGAGUCGCUCCUGCUGCUGAUGAGCCCCAGCAUGGCGUU
CCGGGUGCACAGCCGGAACGGCAAGAGCUACACGUUCCUGAUCAGCUCGGACU
ACGAGCGGGCCGAGUGGGCGGAGAACAUCCGGGAGCAGCAGAAGAAGUGCUUC
CGGAGCUUCAGCCUGACCAGCGUGGAGCUCCAGAUGCUGACCAACAGCUGCGU
GAAGCUGCAGACCGUGCACAGCAUCCCGCUGACCAUCAACAAGGAGGACGACG
AGUCGCCGGGCCUGUACGGCUUCCUGAACGUGAUCGUCCACAGCGCCACCGGC
UUCAAGCAGAGCAGCAAGGCCCUCCAGCGGCCGGUGGCCAGCGACUUCGAGCC
GCAGGGGCUGAGCGAGGCCGCGCGGUGGAACUCGAAGGAGAACCUGCUGGCCG
GCCCCGAGCGAGAACGACCCCAACCUGUUCGUGGCCCUGUACGACUUCGUGGCC
AGCGGCGACAACACGCUACAGCAUACCAAGGGCGAGAAGCUGCGGGUGCUGGG
CUACAACCACAACGGCGAGUGGUGCGAGGCCAGACCAAGAACGGGCAGGGCU
GGGUGCCGAGCAACUACAUCACCCCGGUCAACAGCCUGGAGAAGCACUCGUGG
UACCACGGCCCGGUGAGCCGCAACGCCGCGGAGUACCUGCUGAGCAGCGGCAU
CAACGGCAGCUUCCUCGUGCGGGAGAGCGAGUCGAGCCCGGGCCAGCGGAGCA
UCAGCCUGCGGUACGAGGGGGCGGGUGUACCACUACCGGAUCAACACCGCCAGC
GACGGCAAGCUGUACGUGAGCUCGGAGAGCCGCUUCAACACCCUGGCCGAGCU
GGUGCACCAACACAGCACGGUCGCCGACGGCCUGAUCACCACCCUCCACUACCC
GGCCCCAAGCGGAACAAGCCGACCGUGUACGGCGUGAGCCCGAACUACGACA
AGUGGGGAGAUGGAGCGGACCGACAUCACCAUGAAGCACAAGCUGGGCGGGCGGG
CAGUACGGCGAGGUGUACGAGGGGCGUGUGGAAGAAGUACAGCCUGACGGUGGC
CGUCAAGACCCUGAAGGAGGACACCAUGGAGGUGGAGGAGUCCUGAAGGAGG
CGGCCGUGAUGAAGGAGAUCAAGCACCCGAACCUGGUGCAGCUCCUGGGCGUG
UGCACCCGGGAGCCGCGUUCUACAUCUACCGAGUUAUGACCUACGGCAA
CCUGCUGGACUACCUGCGGGAGUGCAACCGGCAGGAGGUGAACGCCGUCGUGC
UGCUCUACAUGGCCACGCAGAUACGUCUGGCCAUGGAGUACCUGGAGAAGAAG
AACUUCAUCCACCGCGACCUUGGCCGCGCGGAACUGCCUGGUGGGCGAGAACCA
CCUGGUGAAGGUGGCCGACUUCGGGCUGAGCCGGCUCUAGACCGGCGACACCU
ACACCGCCCACGCCGGCGCCAAGUUCCCCAUCAAGUGGACCGCCCCGGAGAGCC
UGGCGUACAACAAGUUCAGCAUCAAGAGCGACGUGUGGGCCUUCGGCGUCCUG
CUGUGGGAGAUCCGCCACCUACGGCAUGAGCCCGUACCCGGGCAUCGACCUGUC
GCAGGUGUACGAGCUGCUCGAGAAGGACUACCGGAUGGAGCGGCCGGAGGGGU
GCCCCGAGAAGGUGUACGAGCUGAUGCGGGCCUGCUGGCAGUGGAACCCAGC
GACCGCCCGAGCUUCGCCGAGAUCCACCAGGCCUUCGAGACGAUGUCCAGGA
GAGCAGCAUCAGCGACGAGGUGGAGAAGGAGCUGGGCAAGCAGGGCGUGCGGG
GCGCGGUGUCGACCCUGCUGCAGGCCCCCGGAGCUGCCGACCAAGACCCGGACCA
GCCGGCGGGCCGCGGAGCACCGGGACACCACGGACGUCCCGGAGAUGCCGCACA
GCAAGGGGCCAGGGCGAGAGCGACCCCUACGACCACGAGCCGGCCGUGAGCCCGC
UGCUGCCGCGCAAGGAGCGGGGGCCGCGGAGGGCGGCCUGAACGAGGACGAG
CGGCUGCUGCCCAAGGACAAGAAGACCAACCUUCUACGCGCCUGAUAAGAA
GAAGAAGAAGACCGCGCCGACCCCGCCGAAGCGGUCGAGCAGCUUCCGGGAGA
UGGACGGCCAGCCGGAGCGGCGCGGCGCCGGCGAGGAGGGGGCGGGACAUC
AGCAACGGCGCCCUUGGCCUUCACCCCGCUGGACACCGCCGACCCCGCCAAGAGC
CCGAAGCCGAGCAACGGCGCGGGCGUGCCGAACGGCGCCUUCGCGGAGUCGGG
CGGGAGCGGCUUCCGGAGCCCGCACCUUGUGGAAGAAGAGCAGCACGCUACCA
GCUCGCGGCUGGCCACCGGCGAGGAGGAGGGCGGCGGCAGCAGCAGCAAGCGG
UUCUGCGCAGCUGCAGCGCCUUCGUGCGUGCCGCACGGGGCCAAGGACACCGA
GUGGCGGAGCGUGACCCUGCCCCGGGACCUGCAGAGCACCGGCCGGCAGUUCG
ACAGCAGCACGUUCGGCGGCCACAAGAGCGAGAAGCCGGGCCUUGCCGCGGAAG
CGGGCGGGCGAGAACCUCUGGACCAAGGUGACCCGGGGCACCGUCACCCCGCCG
CCGCGGCUCGUGAAGAAGAACGAGGAGGCCGCCGACGAGGUGUUAAGGACAU
CAUGGAGAGCAGCCCCGGGAGCAGCCCGCCGAACCUGACCCCGAAGCCGCUCCG

Fortsetzung Figur 68

GCGGCAGGUGACCGUGGCCCCGGCCAGCGGCCUGCCCCACAAGGAGGAGGCCG
AGAAGGGCUCGGCGCUGGGCACGCCGGCCGCCGCCGAGCCGGUGACCCCGACCA
GCAAGGCCCGGCAGCGGCGCCCCGGGCGGGACCAGCAAGGGCCCCGGCGGAGGAG
AGCCGGGUCCGCGGCACAAGCACAGCUCGGAGAGCCCCGGCCGGGACAAGGG
CAAGCUGAGCCGGCUCAAGCCGGCCCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCAGCGCCGG
CAAGGCCGGGGGCAAGCCGAGCCAGAGCCCGUCGCAGGAGGCGGCCGGCGAGG
CCGUGCUGGGCGCCAAGACCAAGGCCACCAGCCUGGUGGACGCCGUGAACAGC
GACGCGGCCAAGCCGAGCCAGCCGGGCGAGGGCCUGAAGAAGCCGGUGCUGCC
CGCCACGCCGAAGCCGCAGAGCGCCAAGCCGAGCGGGACCCCGAUCUCGCCGGC
CCCCGUGCCGAGCACCCUGCCGAGCGCCAGCAGCGCGCUCGCCGGCGACCAGCC
GAGCUCGACCGCCUUCAUCCCGCUGAUCAGCACCCGGGUCAGCCUGCGGAAGA
CCCGCCAGCCGCCCGAGCGGAUCGCCAGCGGCGCCAUCACGAAGGGCGUGGUGC
UGGACAGCACCGAGGCCCUGUGCCUGGCGAUCAGCCGGAACUCGGAGCAGAUG
GCCAGCCACAGCGCCGUGCUCGAGGCCGGCAAGAACCUGUACACCUUCUGCGU
GAGCUACGUGGACAGCAUCCAGCAGAUGCAGGAACAAGUUCGCCUUCGGGGAGG
CCAUCAACAAGCUGGAGAACAACCUGCGGGAGCUGCAGAUUCGCCGGCGACC
GCCGGCAGCGGGCCGGCCGCCACCCAGGACUUCUCGAAGCUGCUCAGCAGCGUC
AAGGAGAUCAAGCGACAUCGUGCAGCGC

Figur 69

PRAME opti

AUGGAGCGGCGCCGGCUGUGGGGCAGCAUCCAGUCGCGGUACAUCAGCAUGAG
CGUGUGGACCAGCCCGCGGCGGCUCGUCGAGCUGGCCGGGCAGAGCCUGCUGA
AGGACGAGGCGCUGGCCAUCGCCGCCUGGAGCUCUCCCCGGGAGCUGUUC
CCGCCGCUUGUUAUGGCCGCCUUCGACGGCCGCCACAGCCAGACGCUGAAGGCG
AUGGUGCAGGCCUGGCCGUUACCUGCCUGCCGCUCGGCGUGCUGAUGAAGGG
CCAGCACCUGCACCUGGAGACCUUCAAGGCCGUGCUGGACGGCCUGGACGUGC
UCCUGGCCCAGGAGGUGCGGCCCGCGGCGGUGGAAGCUGCAGGUCCUGGACCUG
CGGAAGAACUCGCACCAGGACUUCUGGACCGUGUGGAGCGGCAACCGGGCCAG
CCUGUACAGCUUCCCCGAGCCGGAGGCCGCGCAGCCGAUGACCAAGAAGCGCA
AGGUGGACGGGCUCAGCACCGAGGCCGAGCAGCCGUUCAUCCCGGUGGAGGUG
CUGGUGGACCUGUUCUGAAGGAGGGCGCCUGCGACGAGCUGUUCAGCUACCU
GAUCGAGAAGGUCAAGCGGAAGAAGAACGUGCUCGCGCUGUGCUGCAAGAAGC
UGAAGAUCUUCGCCAUGCCGAUGCAGGACAUCAAGAUGAUCCUGAAGAUGGUG
CAGCUGGACUCGAUCGAGGACCUGGAGGUGACGUGCACCUGGAAGCUCCCCAC
CCUGGCCAAGUUCAGCCCGUACCUGGGCCAGAUCAUAACCUGCGGCGGCUGC
UGCUCAGCCACAUCCACGCCAGCAGCUACAUCAGCCCGGAGAAGGAGGAGCAG
UACAUCGCGCAGUUCACCUCGCAGUUCUCCUGAGCCUGCAGUGCCUGCAGGCCCU
GUACGUGGACAGCCUGUUCUCCUCCGGGGCCGCCUGGACCAGCUGCUGC
ACGUGAUGAACCCGCUGGAGACCCUGAGCAUACCAACUGCCGGCUCAGCGAG
GGCGACGUCAUGCACCUGAGCCAGUCGCCGAGCGUGAGCCAGCUGAGCGUGCU
GAGCCUGAGCGGCGUGAUGCUGACGGACGUGUCGCCGGAGCCCCUCCAGGCCC
UGCUGGAGCGGGCCAGCGCCACCCUGCAGGACCUGGUGUUCGACGAGUGC
AUCACCGACGACCAGCUGCUCGCCUGCUGCCGAGCCUGAGCCACUGCAGCCAG
CUGACCACCCUGAGCUUCUACGGCAACUCGAUCAGCAUCAGCGCGCUCCAGAG
CCUGCUGCAGCACCUGAUCGGCCUGAGCAACCUGACCCACGUCCUCUACCCGGU
GCCGCUUGGAGAGCUACGAGGACAUCCACGGCACGCUGCACCUGGAGCGGCUGG
CCUACCUGCACGCCCGGCUCGCGGAGCUGCUGUGCGAGCUGGGCCGGCCGUCGA
UGGUGUGGCUGAGCGCCAACCCGUGCCCCACUGCGGCGACCGGACCUUCUAC
GACCCGGAGCCGAUCCUGUGCCCGUGCUUCAUGCCGAAC

Figur 70

PR3 opti

AUGGCCACCGGCCGCCAGCCCGGCGCUGGCCUCGGUGCUCCUGGCCUCUGCUG
CUGAGCGGCGCCGCCCGCGCCGCGGAGAUUCGUGGGGGCCACGAGGCCAGCCG
CACAGCCGGCCGUACAUGGCCAGCCUGCAGAUUCGUGGGCAACCCGGGCAGCCA
CUUCUGCGGCGGCACCCUCAUCCACCCGAGCUUCGUGCUGACGGCCCCGCACUG
CCUGCGGGACAUCCCCAGCGGCUGGUGAACGUGGUGCUUGGGGGCCCACAACG
UGCGGACCCAGGAGCCGACCCAGCAGCACUUCUGGUGCGCCAGGUGUUCUG
AACAACUACGACGCGGAGAACAAGCUCAACGACAUCUGCUGAUCCAGCUGAG
CAGCCCGGCCAACCUGAGCGCCAGCGUGACCAGCGUGCAGCUGCCGCAGCAGG
ACCAGCCGGUGCCCCACGGCACCCAGUGCCUCGCCAUGGGCUGGGGGCCGCGUGG
GCGCCACGACCCGCCGGGCCAGGUCCUGCAGGAGCUGAACGUGACCGUGGUG
ACGUUCUUCUGCCGGCCGCACAACAUUCUGCACCUCUGUGCCGCGGCGGAAGGC
GGGCAUCUGCUUCGGGGACUCGGGGCGGCCCGCUGAUCUGCGACGGCAUCAUCC
AGGGCAUCGACAGCUUCGUGAUCUGGGGCUGCGCCACCCGGCUGUUCGGGAC
UUCUUCACCCGGGUCGCCUGUACGUGGACUGGAUCCGCAGCACCCUCCGGCG
GGUGGAGGCCAAGGGGCGGCCG

Figur 71

E/L selectin opti

AUGAUCGCCAGCCAGUUCCUGUCGGCGCUCACCCUGGUGCUGCUGAUCAAGGA
GAGCGGCGCCUGGAGCUACAACACGAGCACCGAGGCCAUGACCUACGACGAGG
CCAGCGCCUACUGCCAGCAGCGGUACACCCACCUGGUCGCCAUCCAGAACAAAGG
AGGAGAU CGAGUACCUGAACAGCAUCCUCUCGUACAGCCCGAGCUACUACUGG
AUCGGGAUCCGCAAGGUGAACAACGUGUGGGUGUGGGUGGGCACCCAGAAGCC
CCUGACCGAGGAGGCGAAGAACUGGGCCCCGGGCGAGCCGAACAACCGGCAGA
AGGACGAGGACUGCGUGGAGAUUCUACAUAAGCGGGAGAAGGACGUCGGCAUG
UGGAACGACGAGCGGUGCAGCAAGAAGAAGCUGGCCCUUGUCUACACGGCCGC
CUGCACCAACACCAGCUGCAGCGGCCACGGCGAGUGCGUGGAGACCAUCAACA
ACUACACCUGCAAGUGCGACCCGGGGUUCUCGGGCCUGAAGUGCGAGCAGAUC
GUGAACUGCACCGCCCUGGAGAGCCCGGAGCACGGCAGCCUCGUGUGCAGCCA
CCCGCUGGGCAACUUCAGCUACAACAGCUCGUGCAGCAUCAGCUGCGACCGGG
GCUACCUGCCCAGCAGCAUGGAGACGAUGCAGUGCAUGAGCUCGGGCGAGUGG
AGCGCGCCGAUCCCGGCCUGCAACGUGGUGGAGUGCGACGCCGUCACCAACCC
GGCCAACGGGUUCGUGGAGUGCUUCCAGAACCCGGGCAGCUUCCCGUGGAACA
CCACCUGCACCUUCGACUGCGAGGAGGGCUUCGAGCUGAUGGGCGCCCAGAGC
CUGCAGUGCACCAGCAGCGGCAACUGGGACAACGAGAAGCCACGUGCAAGGC
CGUGACCUGCCGGGCGGUGCGCCAGCCGCAAGACGGCUCGGUGCGGUGCAGCC
ACAGCCCGGGCCGGGGAGUUCACCUUCAAGAGCAGCUGCAACUUCACCUGCGAG
GAGGGCUUCAUGCUGCAGGGCCCCGGCCCAGGUGGAGUGCACCACCCAGGGCCA
GUGGACGCAGCAGAUCCCGGUCUGCGAGGCCUUCAGUGCACCGCCCUCAGCA
ACCCGGAGCGGGGCUACAUGAACUGCCUGCCCUCGGCCAGCGGCAGCUUCCGG
UACGGGAGCAGCUGCGAGUUCAGCUGCGAGCAGGGCUUCGUGCUGAAGGGCUC
GAAGCGGCUGCAGUGCGGCCCCGACCGGCGAGUGGGACAACGAGAAGCCGACCU
GCGAGGCGGUGCGGUGCGACGCCGUGCACCAGCCGCCGAAGGGCCUGGUGCGC
UGCGCCACAGCCCGAUCCGGGGAGUUCACCUACAAGAGCAGCUGCGCCUUCAG
CUGCGAGGAGGGCUUCGAGCUGUACGGCAGCACCCAGCUCGAGUGCACGUCGC
AGGGCCAGUGGACCGAGGAGGUGCCCAGCUGCCAGGUCGUGAAGUGCAGCAGC
CUGGCCGUGCCGGGCAAGAUAACAUGAGCUGCAGCGGCGAGCCGGUGUUCGG
GACCGUGUGCAAGUUCGCCUGCCCGGAGGGCUUGGACCCUGAACGGCUCGGCGG
CCCGGACCUGCGGCGCCACCGGCCACUGGAGCGGCCUGCUGCCGACGUGCGAGG
CCCCGACCGAGAGCAACCUGUUAUCCCCGUGGCCGUGAUGGUGACCGCCUUA
GCGGGUUAUCUACCAACCUCGCGGGCAAGGAGAUCAAGAAGCGGCAGGAGAU
CAGGAGAAGUACGAG

Figur 72

TRP2 opti

AUGAGCCCGCUGUGGGUGGGGCUUCCUCCUGUCGUGCCUGGGGUGCAAGAUCU
GCCCCGGCGCCAGGGCCAGUUCCCGCGGGUGUGCAUGACCGUCGACAGCCUGG
UGAACAAAGGAGUGCUGCCCGCGCCUGGGCGCGGAGAGCGCCAACGUGUGCGGC
AGCCAGCAGGGCCGGGGGCAGUGCACGGAGGUGCGGGCCGACACCCGGCCGUG
GAGCGGCCCGUACAUCUCCGGAACCAGGACGACCGGGAGCUGUGGCCGCGCA
AGUUCUUCACCGGACCUGCAAGUGCACC GGCAACUUCGCCGGCUACAACUGC
GGCGACUGCAAGUUCGGCUGGACCGGGCCCAACUGCGAGCGGAAGAAGCCGCC
GGUGAUCCGGCAGAACAUCCACAGCCUGUCGCCGCAGGAGCGGGAGCAGUUC
UGGGCGCCUGGACCUGGCCAAGAAGCGGGUGCACCCGGACUACGUCAUACCC
ACGCAGCACUGGCUCGGCCUGCUGGGGCCGAACGGCACCCAGCCCCAGUUCGCG
AACUGCAGCGUGUACGACUUCUUCGUGUGGCUGCACUACUACAGCGUGCGCGA
CACCCUGCUGGGCCCCGGGGCGGCCGUACCGGGCCAUCGACUUCAGCCACCAGGG
CCCGGCCUUCGUGACCUGGCACCGGUACCACCUCUUGUGCCUGGAGCGGGACCU
GCAGCGGCUGAUCGGCAACGAGAGCUUCGCCCUUGCCGUACUGGAACUUCGCCA
CCGGCCGCAACGAGUGCGACGUGUGCACCGACCAGCUCUUCGGCGCCGCGCGGC
CGGACGACCCACGCUGAUCAGCCGGAACUCGCGGUUCAGCAGCUGGGAGACC
GUCUGCGACAGCCUGGACGACUACAACCACCUGGUGACCCUGUGCAACGGCAC
CUACGAGGGGCUUCUCCGGCGGAACCAGAUUGGGCCGCAACAGCAUGAAGCUGC
CGACCCUGAAGGACAUCGGGGACUGCCUGAGCCUGCAGAAGUUCGACAACCCG
CCGUUCUUCAGAACUCGACCUUCAGCUUCCGGAACGCCCUUGGAGGGCUUCGA
CAAGGCCGACGGCACGCUCGACAGCCAGGUGAUGAGCCUGCACAACCUGGUGC
ACAGCUUCCUGAACGGCACCAACGCCCUGCCGCACAGCGCCGCCAACGACCCGA
UCUUCGUGGUGCUGCACUCGUUCACCGACGCGAUCUUCGACGAGUGGAUGAAG
CGGUUCAACCCGCCCGCCGACGCCUGGCCGCAGGAGCUCGCCCCGAUCGGCCAC
AACCGGAUGUACAACAUGGUCCCGUUCUUCGCCCGUGACCAACGAGGAGCU
GUUCCUGACCAGCGACCAGCUGGGGUACAGCUACGCCAUCGACCUGCCGGUGA
GCGUGGAGGAGACCCCGGGCUGGCCGACGACCCUGCUCGUGGUGAUGGGCACC
CUGGUCGCCUGGUGGGCCUGUUCGUGCUGCUGGCGUUCUCCAGUACCGGCG
CCUGCGGAAGGGCUACACCCCGCUGAUGGAGACCCACCUGAGCAGCAAGCGGU
ACACCGAGGAGGCC

Figur 73

Recoverin opti

AUGGGCAACAGCAAGUCGGGGGCCCUGAGCAAGGAGAUCCUCGAGGAGCUGCA
GCUGAACACCAAGUUCAGCGAGGAGGAGCUGUGCAGCUGGUACCAGAGCUUCC
UGAAGGACUGCCCGACGGGCCGGAUCACCCAGCAGCAGUUCCAGAGCAUCUAC
GCGAAGUUCUUCCTCCGACACCGACCCGAAGGCCUACGCCCAGCACGUGUCCGC
UCGUUCGACAGCAACCUGGACGGCACCCUCGACUUCAAGGAGUACGUCAUCGC
CCUGCACAUGACCACCGCCGGCAAGACGAACCAGAAGCUGGAGUGGGCCUUA
GCCUGUACGACGUGGACGGCAACGGCACCAUCAGCAAGAACGAGGUGCUGGAG
AUCGUGAUGGCGAUCUUCAAGAUGAUCACCCCGGAGGACGUGAAGCUGCUCCC
GGACGACGAGAACACCCCGGAGAAGCGGGCCGAGAAGAUCUGGAAGUACUUCG
GGAAGAACGACGACGACAAGCUGACCGAGAAGGAGUUCAUCGAGGGCACCCUG
GCCAACAAGGAGAUCCUGCGGCUGAUCCAGUUCGAGCCGCAGAAGGUGAAGGA
GAAGAUGAAGAACGCC

Figur 74

hTERT opti

AUGCCGCGGGCCCCGCGCUGCCGGGCGGUGCGGAGCCUGCUCCGGUUCGCACUAC
CGGGAGGUCCUGCCCCUGGCCACCUUCGUGCGGCGCCUGGGCCCCGCAGGGGUG
GCGGCUGGUGCAGCGGGGCGACCCGGCCGCCUUCGCGGGCCCUGGUGGGCCAGU
GCCUCGUGUGCGUGCCGUGGGACGCGCGGGCCGCCCCCGGCCGCCCCGAGCUUCC
GGCAGGUCAGCUGCCUGAAGGAGCUGGUGGGCCGCGUGCUGCAGCGGCUGUGC
GAGCGGGGCGCCAAGAACGUGCUGGCCUUCGGCUUCGCGCUCCUGGACGGCGC
CCGGGGCGGGCCGCCGGAGGCCUUCACGACCAGCGUGCGGAGCUACCUGCCGA
ACACCGUGACCGACGCCUGCGGGGCGAGCGGCGCCUGGGGGCCUGCUGCUCCGCC
GGGUCGGCGACGACGUGCUGGUGCACCUGCUGGCCCGGUGCGCGCUGUUCGUG
CUGGUGGGCCCCUCGUGCGCCUACCAGGUGUGCGGGCCCGCCGCUCUACCAGCUG
GGGGCCGCCACCCAGGCCCGGCCGCCGCCGACGCGAGCGGCCCCCGGCGGGCGC
CUGGGCUGCGAGCGGGCCUGGAACCACAGCGUCCGGGAGGCGGGCGUGCCGCU
GGGCCUGCCGGCCCCCGGGCGCCCGGGCGGGGCGGGAGCGCCAGCCGCAGCCU
GCCGCUCCCGAAGCGGCCCGGGCGGGGCGCGGCCCGGAGCCGGAGCGGACCCC
GGUGGGCCAGGGCUCGUGGGGCCACCCGGGCCGACGCGCGGGCCGAGCGACC
GGGGCUUCUGCGUGGUGAGCCCCGCCCGGCCGGCCGAGGAGGCCACCAGCCUG
GAGGGCGCGCUGAGCGGCACCCGGCACAGCCACCCGUCGGUGGGCCGGCAGCA
CCACGCCGGCCCGCCGAGCACCAGCCGGCCGCCCGCCCGUGGGACACCCCGUG
CCCCCGGGUCUACGCCGAGACCAAGCACUUCUGUACAGCAGCGGGGACAAGG
AGCAGCUGCGGCCGAGCUUCCUGCUCUCGAGCCUGCGGGCCAGCCUGACGGGC
GCCCCGGCGGCUGGUGGAGACCAUCUUCUGGGCAGCCGGGCCUGGAUGCCGGG
CACCCCGCGCCGGCUGCCGCGGCUCCCGCAGCGGUACUGGCAGAUGCGGGCCCCU
GUUCCUGGAGCUGCUGGGCAACCACGCCAGUGCCCGUACGGCGUGCUGCUCA
AGACCCACUGCCCCGUGCGGGCCGCGGUGACCCCGGCCGCCGGGGUGUGCGCCC
GCGAGAAGCCGCAGGGCAGCGUGGCCGCCCGGAGGAGGAGGACACCGACCCC
CGGCGGCUGGUCCAGCUGCUGCGGCAGCACAGCUCGCCGUGGCAGGUGUACGG
CUUCGUGCGGGCGUGCCUGCGGCGCCUCGUGCCGCCGGGCCUGUGGGGCAGCC
GGCACAACGAGCGGCGGUUCCUGCGGAACACGAAGAAGUUCAUACGCCUGGGC
AAGCACGCCAAGCUGAGCCUGCAGGAGCUCACCUGGAAGAUGAGCGUGCGGGA
CUGCGCCUGGCUGCGCCGAGCCCGGGGGUGGGCUGCGUCCCGGCCGCCGAGC
ACCGGCUGCGGGAGGAGAUCUGGCCAAGUUCUGCACUGGCUGAUGUCGGUG
UACGUGGUGGAGCUCUCCUGCGGAGCUUCUUCUACGUGACCGAGACCACCUUCCA
GAAGAACCGGCUGUUCUUCUACCGCAAGAGCGUGUGGAGCAAGCUGCAGAGCA
UCGGCAUCCGGCAGCACCUGAAGCGGGUCCAGCUGCGGGAGCUCAGCGAGGCG
GAGGUGCGGCAGCACCGGGAGGCCCCGCCCGGCCUGCUGACCUCGCGGCUGCGG
UUCAUCCCGAAGCCGGACGGCCUGCGGCCGAUCGUGAACAUGGACUACGUGGU
GGGCGCCCCGACGUUCCGGCGCGAGAAGCGGGCCGAGCGGCUGACCAGCCGGG
UGAAGGCCCUCUUCAGCGUCCUGAACUACGAGCGGGCGCGGCGCCCCGGGCCUG
CUGGGGGCCAGCGUGCUGGGCCUGGACGACAUCACCGGGGCCUGGCGGACCUU
CGUGCUCCGGGUGCGGGCCCAGGACCCGCCCGCGGAGCUGUACUUCGUGAAGG
UGGACGUCACCGGCGCCUACGACACCAUCCCGCAGGACCGGCUGACCGAGGUG
AUCGCCAGCAUCAUCAAAGCCGCAGAACACGUACUGCGUGCGCCGGUACGCGGU
GGUGCAGAAGGCCGCCACGGCCACGUGCGGAAGGCCUUCAAGAGCCACGUCU
CGACCCUGACCGACCUGCAGCCGUACAUGCGGCAGUUCGUGGGCCACCUGCAG
GAGACCAGCCCGCUCCGGGACGCCGUGGUGAUCGAGCAGAGCAGCAGCCUGAA
CGAGGCGAGCUCGGGGCCUGUUCGACGUGUUCUGCGGUUCAUGUGCCACCACG

Fortsetzung Figur 74

CCGUGCGCAUCCGGGGCAAGAGCUACGUCCAGUGCCAGGGGAUCCCCCAGGGC
AGCAUCCUGAGCACCCUGCUCUGCAGCCUGUGCUACGGCGACAUGGAGAACAA
GCUGUUCGCCGGCAUCCGGCGGGACGGCCUGCUGCUGCGGCUCGUGGACGACU
UCCUGCUGGUGACCCCGCACCUAGACGCACGCCAAGACCUUCCUGCGGACCCUGG
UGCGCGGCGUGCCGGAGUACGGGUGCGUGGUCAACCUCCGGAAGACCGUGGUG
AACUUCCCGGUGGAGGACGAGGCCCUGGGCGGCACCGCCUUCGUGCAGAUGCC
GGCGCACGGCCUGUUCCCGUGGUGCGGCCUGCUGCUGGACACCCGGACGCUCG
AGGUGCAGAGCGACUACUCGAGCUACGCCCGGACCAGCAUCCGGGGCCAGCCUG
ACCUUCAACCGGGGCUUCAAGGCCGGGCGCAACAUGCGGCGGAAGCUGUUCGG
CGUCCUGCGGCUGAAGUGCCACAGCCUGUUCCUCGACCUGCAGGUGAACAGCC
UGCAGACCGUGUGCACCAACAUCUACAAGAUCUUGCUGCUGCAGGCCUACCGG
UUCCACGCCUGCGUGCUCCAGCUGCCCUUCCACCAGCAGGUGUGGAAGAACCC
GACCUUCUUCUGCGGGUGAUCUCGGACACGGCGAGCCUGUGCUACAGCAUCC
UGAAGGCCAAGAACGCCGGCAUGAGCCUGGGCGCCAAGGGCGCCGCCGGCCCG
CUCCCGAGCGAGGCGGUCCAGUGGCUGUGCCACCAGGCCUUCUGCUGAAGCU
GACCCGCCACCGGGUGACCUACGUGCCGCUGCUCGGGAGCCUGCGGACCGCCCA
GACCCAGCUGUCGCGGAAGCUGCCGGGCACCACGCUGACCGCCCUGGAGGCCGC
CGCGAACCCCGCCCUCCCGAGCGACUUCAAGACCAUCCUGGAC

Figur 75

MART/Melan-A opti

AUGCCGCGGGAGGACGCCCACUUCAUCUACGGCUACCCCAAGAAGGGGCACGG
CCACAGCUACACCACGGCGGAGGAGGCCGCGGCAUCGGCAUCCUGACCGUGA
UCCUCGGCGUCCUGCUGCUGAUCGGCUGCUGGUACUGCCGCCGGCGGAACGGG
UACCGGGCCCUGAUGGACAAGUCGCUGCACGUGGGCACCCAGUGCGCCCUCAC
CCGGCGGUGCCCCGAGGAGGGCUUCGACCACCGCGACAGCAAGGUGAGCCUGC
AGGAGAAGAACUGCGAGCCGGUGGUGCCGAACGCCCCGCCGGCGUACGAGAAG
CUGAGCGCCGAGCAGAGCCCCGCCGCCCUACAGCCCG

Figur 76

Mage-A6 opti

AUGCCGCUGGAGCAGCGGAGCCAGCACUGCAAGCCCGAGGAGGGCCUCGAGGC
CCGCGGGGAGGCGCUGGGCCUGGUUGGGCGCCAGGCCCCGGCCACCGAGGAGC
AGGAGGCCGCCUCGAGCAGCAGCACGCUGGUCGAGGUGACCCUGGGCGAGGUG
CCGGCGGCCGAGAGCCCGGACCCGCCGCAGAGCCCCAGGGCGCCUCGAGCCUG
CCGACCACCAUGAACUACCCGCUCUGGAGCCAGAGCUACGAGGACAGCAGCAA
CCAGGAGGAGGAGGGCCCGUCGACCUUCCCGGACCUGGAGAGCGAGUUCAGG
CCGCCCUGAGCCGGAAGGUGGCCGAGCUGGUGCACUUCUGUCUCAAGUAC
CGGGCGCGGGAGCCGGUGACCAAGGCCGAGAUUCUGGGGAGCGUCUGGGCAA
CUGGCAGUACUUCUCCCCGUGAUCUUCAGCAAGGCCAGCUCGAGCCUCGAGC
UGGUGUUCGGCAUCGAGCUGAUGGAGGUGGACCCGAUCGGCCACCUGUACAUC
UUCGCCACGUGCCUCGGCCUGAGCUACGACGGCCUGCUGGGGGACAACCAGAU
CAUGCCGAAGGCCGGCCUGCUGAUCAUCGUGCUCGCCAUCAUCGCGCGGGAGG
GCGACUUCGCCCCGGAGGAGAAGAUUCUGGGAGGAGCUGAGCGUCCUGGAGGUG
UUCGAGGGCCGGGAGGACAGCAUCCUGGGCGACCCGAAGAAGCUGCUGACCCA
GCACUUCGUGCAGGAGAACUACCUCGAGUACCGCCAGGUGCCGGGCAGCGACC
CCGCCUGCUACGAGUUCUGUGGGGGCCGCGGGGCCUUGGUGGAGACCUCGUAC
GUGAAGGUCCUGCACCACAUGGUGAAGAUACGCGGCGGCCCGCACAUACGCUA
CCCGCCGCUGCACGAGUGGGUGCUGCGGGAGGGCGAGGAG

Figur 77

MAGE-A1 opti

AUGAGCCUGGAGCAGCGGUCGCUCCACUGCAAGCCGGAGGAGGCCCUGGAGGC
GCAGCAGGAGGCCCUGGGCCUGGUGUGCGUCCAGGCCGCCACCAGCAGCAGCA
GCCCCCUGGUGCUGGGGACGCUCGAGGAGGUGCCGACCGCCGGCAGCACCGAC
CCGCCGCAGUCGCCGCAGGGCGCCAGCGCGUUCGCGACCAUCAAACUUCACC
CGCCAGCGGCAGCCAGCGAGGGCAGCAGCAGCCGGGAGGAGGAGGGCCCCGUC
GACGAGCUGCAUCCUGGAGAGCCUGUUCGCGGCCGUGAUCACCAAGAAGGUGG
CCGACCUGGUGGGCUUCCUGCUGCUCAAGUACCGGGCCCCGGGAGCCGGUCACC
AAGGCCGAGAUGCUGGAGAGCGUGAUCACCAAGAACUACAAGCACUGCUUCCCCGGA
GAUCUUCGGGAAGGCCAGCGAGAGCCUGCAGCUGGUGUUCGGCAUCGACGUGA
AGGAGGCGGACCCGACCGGCCACUCGUACGUGCUGGUGACCUGCCUGGGCCUC
AGCUACGACGGCCUGCUGGGCGACAACCAGAUCAUGCCGAAGACCGGGUUCU
GAUCAUCGUCCUGGUGAUGAUCGCCAUGGAGGGCGGCCACGCCCCCGAGGAGG
AGAUCUGGGAGGAGCUGAGCGUGAUGGAGGUGUACGACGGCCGCGAGCACAGC
GCCUACGGCGAGCCGCGGAAGCUCCUGACGCAGGACCUGGUGCAGGAGAAGUA
CCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGACAGCGACCCGGCCCCGGUACGAGUUCUGU
GGGGCCCCGCGGGCCCCUGGCGGAGACCAGCUACGUCAAGGUGCUCGAGUACGUG
AUCAAGGUGUCGGCCCCGGGUGCGCUUCUUCUUCGAGCCUGCGGGAGGCCGC
CCUGCGGGAGGAGGAGGAGGGGGUG

Figur 78

Tyrosinase opti

AUGCUGCUCGCCGUGCUGUACUGCCUUGCUGUGGAGCUUCCAGACCUCGGCGGG
CCACUUCCCCGCGGGGCCUGCGUCAGCAGCAAGAACCUGAUGGAGAAGGAGUGC
GCCCCGCCUGGAGCGGGGACCGCAGCCCCGUGCGGCCAGCUGAGCGGCCGGGGC
UCGUGCCAGAACAUCCUCCUGAGCAACGCCCCGCUGGGCCCCGAGUUCCCGUUC
ACGGGCGUGGACGACCGGGAGAGCUGGCCCAGCGUGUUCUACAACCGGACCUG
CCAGUGCAGCGGGAACUUCAUGGGCUUCAACUGCGGCAACUGCAAGUUCGGCU
UCUGGGGCCCCGAACUGCACCAGCGGGCGGCUGCUGGUGCGCCGGAACAUCUUC
GACCUGAGCGCCCCGGAGAAGGACAAGUUCUUCGCCUACCUCACCCUGGCCAA
GCACACCAUCUCGAGCGACUACGUGAUCCCCGAUCGGCACCUACGGGCAGAUGA
AGAACGGCAGCACGCCGAUGUUAACGACAUAACAUCUACGACCUGUUCGUG
UGGAUGCACUACUACGUCAGCAUGGACGCGCUGCUGGGCGGCAGCGAGAUCUG
GCGGGACAUCGACUUCGCCACGAGGCCCGGCCUUCUGCCUUGGCACCGGCU
CUUCCUGCUGCGGUGGGAGCAGGAGAUCAGAACGUGACCGGCGACGAGAACU
UCACCAUCCCGUACUGGGACUGGGCGGGACGCCGAGAAGUGCGACAUCUGCACC
GACGAGUACAUGGGCGGGCAGCACCCGACCAACCCGAACCUGCUGAGCCCGGC
CUCGUUCUUCAGCAGCUGGCAGAUUGUGUGCAGCCGCCUCGAGGAGUACAACA
GCCACCAGAGCCUGUGCAACGGCACCCCCGGAGGGCCCCCUGCGGCGGAACCCGG
GCAACCACGACAAGUCGCGGACGCCGCGGCUGCCGAGCAGCGCGGACGUGGAG
UUCUGCCUGAGCCUGACCCAGUACGAGAGCGGCAGCAUGGACAAGGCCGCCAA
CUUCUCGUUCCGGAACACCCUCGAGGGCUUCGCCAGCCCGCUGACCGGGAUCGC
CGACGCCAGCCAGAGCAGCAUGCACAACGCGCUGCACAUCUACAUGAACGGCA
CCAUGAGCCAGGUGCAGGGCUCGGCCAACGACCCGAUCUUCUGCUGCACCAC
GCCUUCGUGGACAGCAUCUUCGAGCAGUGGCUGCAGCGCCACCGGCCCCUCCA
GGAGGUGUACCCGGAGGCCAACGCCCCGAUCGGCCACAACCGGGAGAGCUACA
UGGUCCCGUUAUCCCGCUUGUACCGGAACGGCGACUUCUUAUCAGCAGCAAG
GACCUGGGCUACGACUACAGCUACCUGCAGGACUCGGACCCGGACAGCUUCCA
GGACUACAUAAGAGCUACCUGGAGCAGGCCAGCCGGAUCUGGAGCUGGCUGC
UCGGGGCGGCCAUGGUGGGCGCCGUGCUGACCGCCCUGCUGGGCCGGCCUGGUG
AGCCUGCUCUGCCGGCACAAAGCGCAAGCAGCUGCCCGAGGAGAAGCAGCCGCU
GCUGAUGGAGAAGGAGGACUACCACUCGCUGUACCAGAGCCACCUG

Figur 79

HPV E7 opti

AUGCACGGCGACACCCCGACGCUGCACGAGUACAUGCUCGACCUGCAGCCCGA
GACCACCGACCUGUACUGCUACGAGCAGCUGAACGACAGCUCGGAGGAGGAGG
ACGAGAU CGACGGGCGCGCCGGCCAGGCGGAGCCGGACCGGGCCACUACAAC
AUCGUGACCUUCUGCUGCAAGUGCGACAGCACCCUGCGCCUGUGCGUCCAGAG
CACCCACGUGGACAUCCGGACGCUCGAGGACCUGCUGAUGGGCACCCUGGGCA
UCGUGUGCCCGAUCUGCAGCCAGAAGCCG

CMV pp65 opti

Figur 80

AUGGAGAGCCGGGGCCGCGGUGCCCGGAGAUGAUCUCGGUGCUGGGGGCCCAU
CAGCGGCCACGUCCUCAAGGCCGUGUUCAGCCGGGGCGACACCCCGGUGCUGCC
GCACGAGACGCGGCUGCUGCAGACCGGCAUCCACGUGCGGGUGAGCCAGCCGA
GCCUGAUCCUGGUGAGCCAGUACACCCCGGACUCGACCCCGUGCCACCGGGGCG
ACAACCAGCUCCAGGUCCAGCACACCUACUUCACCGGCAGCGAGGUGGAGAAC
GUGAGCGUGAACGUGCACAACCCACGGGGCGCAGCAUCUGCCCGAGCCAGGA
GCCGAUGAGCAUCUACGUGUACGCGCUGCCGCUGAAGAUGCUGAACAUCCCGU
CGAUCAACGUCCACCACUACCCGAGCGCCGCCGAGCGGAAGCACCGGCACCUGC
CCGUGGGCCGACGCCGUGAUCCACGCCAGCGGCAAGCAGAUGUGGCAGGGCGCGG
CUGACCGUGAGCGGCCUCGCCUGGACCCGGCAGCAGAACCAGUGGAAGGAGCC
GGACGUGUACUACACCAGCGCCUUCGUGUUCGCGACCAAGGACGUCGCCUUCG
GGCACGUGGUGUGCGCCACGAGCUGGUGUGCAGCAUGGAGAACACCCGCGCC
ACGAAGAUGCAGGUGAUCGGCGACCAGUACGUGAAGGUCUACCUGGAGUCGUU
CUGCGAGGACGUGCCGAGCGGCAAGCUGUUC AUGCACGUGACCCUGGGCAGCG
ACGUGGAGGAGGACCUCACCAUGACCCGGAACCCGCAGCCGUUCAUGCGGCCC
CACGAGCGGAACGGGUUCACCGUGCUGUGCCCGAAGAACAUGAUCAUCAAGCC
GGGCAAGAUCAGCCACAUAUGCUGGACGUGGGCGUUCACCAGCCACGAGCACU
UCGGCCUGCUGUGCCCGAAGAGCAUCCCGGGCCUGUCGAUCAGCGGCAACCUC
CUGAUGAACGGCCAGCAGAUUCUCCUGGAGGUCCAGGCCAUCCGGGAGACGGU
GGAGCUGCGGCAGUACGACCCGGUGGCCGCCUGUUCUUCUUCGACAUCGACC
UGCUCUGCAGCGCGGGCCCCAGUACAGCGAGCACCCGACCUUACCCAGCCAGU
ACCGGAUCCAGGGCAAGCUGGAGUACCGGCACACCUGGGACCGGCACGACGAG
GGCGCCGCCAGGGCGACGACGACGUGUGGACCAGCGGCAGCGACUCGGACGA
GGAGCUGGUGACCACGGAGCGGAAGACCCCGCGGGUGACCGGGCGGGGGCGCGA
UGGCCGGCGCCAGCACCCAGCGCCGGCCGCAAGCGGAAGAGCGCCAGCAGCGCCA
CCGCGUGCACCUCGGGGCGUCAUGACGCGGGGGCCGGCUGAAGGCCGAGAGCACC
GUGGCCCCGGAGGAGGACACCGACGAGGACAGCGACAACGAGAUCCACAACCC
GGCCGUGUUCACCUGGCCGCCUGGCAGGCCGGGAUCCUGGCCCCGGAACCUCG
UGCCGAUGGUGGCGACCGUGCAGGGCCAGAACCUGAAGUACCAGGAGUUCUUC
UGGGACGCCAACGACAUCUACCGGAUCUUCGCCGAGCUGGAGGGCGUCUGGCA
GCCGGCCGCCAGCCGAAGCGCCGGCGGCACCGGCAGGACGCCCUGCCGGGGCC
GUGCAUCGCGAGCACCCCAAGAAGCACCGGGGC

Figur 81

HBS opti

AUGCAGAUGAACAGCCAGCCGUCGCCCCAACAGCGCCCGGAGCCAGAGCGAGCG
CCCGGUGUUCCCGUGCUGGUGGCUGCAGUUCCGGAACAGCAAGCCGUGCAGCG
ACUACUGCCUCUCGCUGAUCGUCAACCUGCUGGAGGACUGGGGCCCCGUGCGCG
GAGCACGGGGAGCACCAUAUCCGGAUCCCGCGGACCCCCAGCCGGGUGACGGG
CGGCGUGUUCCUGGUGGACAAGAACCCGCACAACACCGCCGAGAGCCGGCUGG
UGGUGGACUUCAGCCAGUUCAGCCGCGGGCAACUACCGGGUCAGCUGGCCGAAG
UUCGCCGUGCCGAACCUCCAGUCGCUGACCAACCUGCUGAGCAGCAACCUGAG
CUGGCUGAGCCUCGACGUGAGCGCCGCCUUCUACCACCUGCCGCUGCACCCGGC
CGCGAUGCCCCACCUGCUGGUGGGCUCGAGCGGCCUGAGCCGGUACGUGGGCC
GGCUCAGCAGCAACAGCCGGAUCCUGAACAACCAGCACGGGACCAUGCCGGAC
CUGCACGACUACUGCUCGCGGAACCUGUACGUGAGCCUGCUGCUCCUGUACCA
GACCUUCGGCCGCAAGCUGCACCUGUACAGCCACCCGAUCAUCCUGGGCUUCCG
GAAGAUGCCGAUGGGCGUCGGCCUGAGCCCGUUCUCCUGGCCCAGUUCACCA
GCGCCAUCUGCAGCGUGGUGCGGGCGGGCCUUCGCGCACUGCCUGGCCUUCUCG
UACAUGGACGACGUGGUGCUGGGCGCGAAGAGCGUGCAGCACCUUGGAGAGCCU
GUUCACGGCCGUCACCAACUUCUCCUGAGCCUGGGGAUCCACCUGAACCCCAA
CAAGACCAAGCGGUGGGGCUACAGCCUGAACUUAUGGGCUACGUGAUCGGCU
GCUACGGCAGCCUGCCGCAGGAGCACAUCAUCCAGAAGAUAAGGAGUGCUUC
CGGAAGCUCCCGAUCAACCGCCCGAUCGACUGGAAGGUGUGCCAGCGGAUCGU
GGGCCUGCUGGGGUUCGCCGCCCCGUUCACCCAGUGCGGGCUACCCGGCCUGAU
GCCCCUGUAC

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/007930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K48/00 C12N15/33 A61K39/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051401 A (CUREVAC GMBH; HOERR, INGMAR; VON DER MUELBE, FLORIAN; PASCOLO, STEVE) 26 June 2003 (2003-06-26) Beispiel 4 the whole document -----	1-32
A	WO 03/059381 A (CUREVAC GMBH; INSTITUT PASTEUR; INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA) 24 July 2003 (2003-07-24) the whole document -----	1-32
A	WO 02/098443 A (VON DER MUELBE, FLORIAN; HOERR, INGMAR; PASCOLO, STEVE; CUREVAC GMBH) 12 December 2002 (2002-12-12) the whole document -----	1-32
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">22 November 2005</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">20/12/2005</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Schulz, R</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/007930

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 102 29 872 A1 (CUREVAC GMBH) 29 January 2004 (2004-01-29) the whole document	1-32
A	HOERR I ET AL: "In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies" EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WEINHEIM, DE, vol. 30, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 1-7, XP002243972 ISSN: 0014-2980 the whole document	1-32
A	CHEN Z ET AL: "Enhanced protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with both hemagglutinin- and neuraminidase-expressing DNAs" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 17, no. 7-8, 26 February 1999 (1999-02-26), pages 653-659, XP004154803 ISSN: 0264-410X the whole document	1,15,16
T	CARRALOT J -P ET AL: "Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines" CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, vol. 61, no. 18, September 2004 (2004-09), pages 2418-2424, XP002355208 ISSN: 1420-682X the whole document	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/007930

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051401	A	26-06-2003	AU 2002360055 A1	30-06-2003
			CA 2473135 A1	26-06-2003
			DE 10162480 A1	07-08-2003
			EP 1458410 A2	22-09-2004
			US 2005059624 A1	17-03-2005
WO 03059381	A	24-07-2003	AU 2003235707 A1	30-07-2003
WO 02098443	A	12-12-2002	AT 291925 T	15-04-2005
			CA 2457959 A1	12-12-2002
			EP 1392341 A2	03-03-2004
			ES 2240745 T3	16-10-2005
			US 2005032730 A1	10-02-2005
DE 10229872	A1	29-01-2004	AU 2003250889 A1	23-01-2004
			CA 2490983 A1	15-01-2004
			WO 2004004743 A1	15-01-2004
			EP 1521585 A1	13-04-2005
			US 2005250723 A1	10-11-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP2005/007930

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K48/00 C12N15/33 A61K39/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K C12N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/051401 A (CUREVAC GMBH; HOERR, INGMAR; VON DER MUELBE, FLORIAN; PASCOLO, STEVE) 26. Juni 2003 (2003-06-26) Beispiel 4 das ganze Dokument	1-32
A	WO 03/059381 A (CUREVAC GMBH; INSTITUT PASTEUR; INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA) 24. Juli 2003 (2003-07-24) das ganze Dokument	1-32
A	WO 02/098443 A (VON DER MUELBE, FLORIAN; HOERR, INGMAR; PASCOLO, STEVE; CUREVAC GMBH) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) das ganze Dokument	1-32
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 22. November 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 20/12/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schulz, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/007930

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 102 29 872 A1 (CUREVAC GMBH) 29. Januar 2004 (2004-01-29) das ganze Dokument -----	1-32
A	HOERR I ET AL: "In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies" EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WEINHEIM, DE, Bd. 30, Nr. 1, Januar 2000 (2000-01), Seiten 1-7, XP002243972 ISSN: 0014-2980 das ganze Dokument -----	1-32
A	CHEN Z ET AL: "Enhanced protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with both hemagglutinin- and neuraminidase-expressing DNAs" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, Bd. 17, Nr. 7-8, 26. Februar 1999 (1999-02-26), Seiten 653-659, XP004154803 ISSN: 0264-410X das ganze Dokument -----	1,15,16
T	CARRALOT J -P ET AL: "Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines" CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, Bd. 61, Nr. 18, September 2004 (2004-09), Seiten 2418-2424, XP002355208 ISSN: 1420-682X das ganze Dokument -----	1-32

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/007930

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03051401	A	26-06-2003	AU 2002360055 A1	30-06-2003
			CA 2473135 A1	26-06-2003
			DE 10162480 A1	07-08-2003
			EP 1458410 A2	22-09-2004
			US 2005059624 A1	17-03-2005
WO 03059381	A	24-07-2003	AU 2003235707 A1	30-07-2003
WO 02098443	A	12-12-2002	AT 291925 T	15-04-2005
			CA 2457959 A1	12-12-2002
			EP 1392341 A2	03-03-2004
			ES 2240745 T3	16-10-2005
			US 2005032730 A1	10-02-2005
DE 10229872	A1	29-01-2004	AU 2003250889 A1	23-01-2004
			CA 2490983 A1	15-01-2004
			WO 2004004743 A1	15-01-2004
			EP 1521585 A1	13-04-2005
			US 2005250723 A1	10-11-2005